

Астапенко О. О., Рожнов А. С.

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

Принципи спрямованої регенерації кісткової тканини у стоматології та щелепно-лицевій хірургії: еволюція концепції та біологічні механізми (огляд)

▷ **Актуальність.** Спрямована регенерація кісткової тканини (GBR) — це високоефективна методика відновлення кісткових дефектів, що широко застосовується у стоматології та щелепно-лицевій хірургії. Зростаючий попит на імплантаційне лікування стимулює розвиток високоефективних бар'єрних мембран.

Мета: узагальнити сучасні уявлення про принципи спрямованої регенерації кісткової тканини, висвітлити біологічні основи методу, етапів його історичного розвитку, біологічні механізми остеогенезу та ангиогенезу, а також оцінити перспективи використання нових бар'єрних матеріалів.

Матеріал і методи. Інформаційний пошук і аналіз наукових джерел здійснювали з використанням наукометричних баз даних Web of Science, PubMed, Google Scholar, Scopus, SpringerLink, ScienceDirect, Wiley Online Library, охоплюючи публікації за останні 50 років.

Висновки. Метод GBR забезпечує кероване та ефективне відновлення кістки шляхом ізоляції дефекту та стимуляції остеогенезу. Вибір відповідної мембрани залежить від клінічної ситуації, біосумісності та здатності до біодеградації. Інноваційні поліуретанові мембрани демонструють високий потенціал завдяки механічній стабільності та можливості функціоналізації. Майбутнє GBR пов'язане з інтеграцією молекулярних технологій, нових матеріалів та індивідуалізованого підходу до лікування.

Ключові слова: *спрямована регенерація кісткової тканини, бар'єрні мембрани, остеогенез, кісткові дефекти, щелепно-лицева хірургія.*

Стаття опублікована на умовах відкритого доступу за ліцензією CC BY-NC
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.uk>



Вступ

Спрямована регенерація кісткової тканини (GBR) базується на концепції, що успішна регенерація кістки можлива лише за умови створення контрольованого середовища, яке сприяє колонізації остеогенних клітин і блокує проникнення швидкопроліферативних клітин м'яких тканин.

Суть методу GBR полягає у створенні фізичного бар'єра між дефектом кісткової тканини та оточуючими м'якими тканинами. Такий бар'єр

у вигляді спеціальної мембрани, яка може бути резорбуючою або нерезорбуючою, але обов'язково біосумісною та стабільною протягом необхідного періоду остеогенезу, запобігає проникненню епітеліальних і фіброзних клітин у зону дефекту, залишаючи простір для проліферації остеогенних клітин. Це створює ідеальні умови для новоутворення кісткової тканини [1] (рис. 1).

Основними складовими цього підходу є:

- *клітинна селективність* — мембрана запобігає проникненню неостеогенних клітин (епітелію,

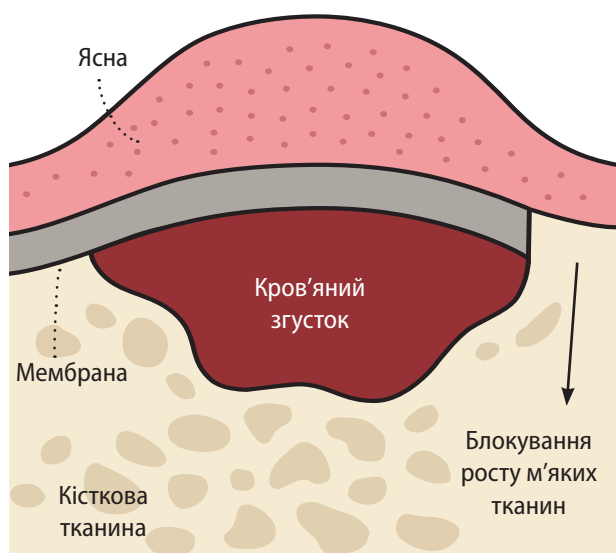


Рис. 1. Схематичне зображення методу спрямованої регенерації кісткової тканини (GBR): бар'єрна мембрана ізолює зону кісткового дефекту, блокуючи інвазію м'яких тканин і створюючи оптимальні умови для остеогенезу

фібробластів), створюючи умови для заселення остеобластами;

- *просторовий контроль* — мембрана забезпечує стабільну тривимірну структуру, необхідну для формування нової кістки;
- *стабільність згустку* — згусток крові, утворений після втручання, слугує джерелом факторів росту (PDGF, TGF- β , BMP) і матрицею для росту тканини;
- *імобілізація мембрани* — важлива для запобігання її зміщенню та втрати функціональності;
- *первинне закриття рани* — забезпечує захист від мікробної контамінації та підтримує стерильність регенераційної зони;
- *інтеграція з тканинами* — сучасні мембрани мають структуру, яка сприяє проникненню судин, клітин і підтримує загоєння без запалення;
- *біосумісність і контрольована деградація* — резорбуючі полімерні мембрани поступово резорбують у біологічному середовищі та не потребують видалення.

Завдяки дотриманню цих підходів GBR дає можливість досягти прогнозованого й стабільного остеогенезу в умовах дефектів різної складності.

У клінічному дослідженні D. Buser et al. (1993) [2] метод GBR застосовували для локалізованої аугментації гребеня у верхній щелепі з використанням нерезорбуючих мембран і аутогенних трансплантатів. Пацієнти отримали стабільне відновлення горизонтального об'єму кістки з прогнозованим розміщенням імплантатів. Аналіз результатів показав понад 80 % збереження об'єму кістки після одного року спостереження та мінімальні післяопераційні ускладнення.

Ще одним прикладом є дослідження M. Simion et al. (1997) [3], у якому лікували дефекти навколо дентальних імплантатів із використанням як резорбуючих, так і нерезорбуючих мембран у поєднанні з аутокісткою. Обидва типи мембран показали ефективність, але резорбуючі мембрани забезпечили зручніший післяопераційний протокол без необхідності видалення. Разом із тим резорбуючі мембрани виявились комфортнішими для пацієнтів, а показники успішності імплантації не поступались групі з нерезорбуючими бар'єрами.

У клінічному дослідженні R. E. Jung et al. (2013) [4] пацієнтам із вертикальними кістковими дефектами застосовували резорбуючі колагенові мембрани у поєднанні з аутогенними трансплантатами. Після 12–14 років спостереження було зафіксовано стабільні об'єми кісткової тканини навколо імплантатів та відсутність ускладнень. Візуалізація (КТ) показала відновлення вертикального об'єму на 3–4 мм, що дало можливість прогнозувати розміщувати імплантати у відновлених ділянках.

Інший приклад наведено у праці L. Tayebi et al. [5], де представлено 3D-друковану біорезорбовану мембрану на основі желатину, еластину та гіалуронату натрію, призначену для спрямованої регенерації тканин. Мембрана характеризувалася асиметричною пористістю, оптимальними механічними властивостями (статичний модуль розтягу становив $1,95 \pm 0,55$ МПа) та високою біосумісністю під час тестування на фібробластах і кератиноцитах. Результати *in vitro* засвідчили ефективну бар'єрну функцію та придатність конструкції для застосування в клінічних GTR-процедурах.

Ці приклади підтверджують ефективність принципів GBR у практичній хірургії та демонструють їхній потенціал у клінічних умовах.

Отже, GBR — це поєднання хірургічної техніки, біоматеріалознавства та розуміння регенеративної біології, що забезпечує керовану та передбачувану остеогенну відповідь під час лікування кісткових дефектів.

Мета: узагальнити сучасні уявлення про принципи спрямованої регенерації кісткової тканини, висвітлити біологічні основи методу, етапів його історичного розвитку, біологічні механізми остеогенезу та ангиогенезу, а також оцінити перспективи використання нових бар'єрних матеріалів.

Історія розвитку методики GBR

Перші передумови методу GBR з'явилися в 1950-х роках, коли у дослідженнях на тваринах було доведено, що регенерація пародонту можлива

за умови ізоляції дефекту від епітелію [6]. Це дало початок формуванню концепції, згідно з якою різні типи клітин мають різний потенціал до регенерації тканин, а отже й потребують різного підходу в хірургічному лікуванні. На основі цього було сформульовано ідею про необхідність створення бар'єра для забезпечення селективного заселення остеогенними клітинами.

Метод GBR є прямим спадкоємцем концепції спрямованої регенерації тканин (GTR), яку спочатку застосовували в пародонтології. У 1982 р. S. Nyman et al. [7] вперше клінічно довели, що створення бар'єра між пародонтальним дефектом і м'якими тканинами дає змогу досягти новоутворення кісткової тканини та цементу. У дослідженнях на пацієнтах із пародонтальними ураженнями застосовували нейлонову мембрану — синтетичний нерезорбуючий матеріал, ефективний у досягненні регенерації.

У 1988 р. С. Dahlin [1] представив результати досліджень на тваринах із використанням ePTFE-мембрани — нерезорбуючого полімеру (розширений політетрафторетилен), що підтвердили ефективність техніки GBR. Ця публікація стала ключовою в історії GBR, започаткувавши її активне впровадження у клінічну практику. Технологію адаптували для використання в імплантології, реконструктивній хірургії та лікуванні дефектів щелеп.

У 1990-х роках з'явилися перші комерціалізовані мембрани на основі колагену та синтетичних полімерів: Gore-Tex® (ePTFE, нерезорбуюча мембрана), Bio-Gide® (перша двошарова колагенова резорбуюча мембрана), EpiGuide® (біорезорбуюча полімерна мембрана на основі ко-полімерів полілактид-гліколідного типу).

Зокрема, у 1993 р. D. Buser et al. [2] описали застосування нерезорбуючих ePTFE-мембран у процедурі горизонтальної аугментації альвеолярного гребеня. Того ж року M.S. Tonetti et al. [8] впровадили клінічну техніку GBR для лікування глибоких внутрішньокісткових дефектів.

У 1994 р. R. Celletti et al. [9] порівняли нерезорбуючий полімер ePTFE та металеву нерезорбуючу конструкцію — титанову мембрану, що використовувалась для стабільного бар'єра під час імплантації, показавши переваги титану в стабільності тканин.

Пізніше, у 1996 р., M.S. Tonetti et al. [10] опублікували результати клінічного застосування GBR для лікування глибоких внутрішньокісткових дефектів. У 23 пацієнтів застосування ePTFE-мембрани дало стабільні результати, що свідчить про високу ефективність і прогнозованість методу.

У 1997 р. M. Simion [3] дослідив застосування резорбуючих (колагенові або полімерні матеріали) і нерезорбуючих (ePTFE) мембран під час лікування дефектів навколо імплантатів. Результати показали ефективність обох підходів, але резорбуючі мембрани виявились зручнішими у практиці.

Сучасні дослідження демонструють значний прогрес у розробленні біорезорбуючих полімерних мембран як перспективного напрямку у спрямованій регенерації кісткової тканини. Біорезорбуючі мембрани на основі аліфатичних поліестерів, таких як полі(молочна кислота) (PLA), полі(гліколева кислота) (PGA), полі(ε-капролактон) (PCL), полі(гідрокси валеріанова кислота), полі(гідрокси масляна кислота), та їхні кополімери мають перевагу в зменшенні кількості хірургічних втручань, забезпеченні біосумісності та здатності модифікувати їх властивості шляхом включення біоактивних речовин [11].

Дослідження [12] довело, що полімерні мембрани, виготовлені з суміші полікапролактону та Piuogonic F 127, здатні ефективно стимулювати остеогенну диференціацію клітин та регенерацію кісткової тканини, у тому числі за рахунок імобілізації BMP-2, що підкреслює їхній потенціал для клінічного застосування в GBR.

У праці [13] розроблено біосумісну остеоіндуктивну мембрану BPCNs на основі полікапролактону, колагену та BMP-2-пептиду, яка ефективно стимулює регенерацію пародонту, сприяючи клітинній адгезії, остеогенезу та пригніченню запальних процесів, що робить її перспективною у GBR.

Колаген широко використовується у тканинній регенерації завдяки біосумісності, низькій імуногенності, здатності до біодеградації та пористій структурі. У GBR колагенові мембрани виконують функцію бар'єра, що перешкоджає проникненню фібробластів або м'яких тканин, створюючи сприятливі умови для остеогенезу в ділянках альвеолярної кістки та гребня [14–16].

Дослідження *in vivo* підтверджують, що двошаровий колагеновий каркас забезпечує повну регенерацію пародонтальних структур — альвеолярної кістки, періодонтальних зв'язок і цементу — залученням стовбурових клітин і активації сигнального шляху Smad3, ключового медіатора TGF-β, що регулює проліферацію та диференціацію клітин у процесах тканинної регенерації [17].

F. Какіан et al. [18] зазначили, що колагенові матриці — природні біорезорбуючі мембрани з антимікробним покриттям наночасточок срібла, забезпечують не лише бар'єрний ефект, а й ефек-

тивну антибактеріальну дію, зменшують ризик післяопераційних інфекцій.

Значного поширення набуває використання 3D-друкованих бар'єрних мембран для GBR [19]. У цьому напрямі є багато досліджень, які підтверджують їхню ефективність у процедурах спрямованої кісткової регенерації. Так, J.-H. Shim et al. [20] в експерименті *in vivo* на моделі дефекту альвеолярної кістки дослідили ефективність 3D-друкованих мембран на основі полікапролактону (ПКЛ) та β -ТКФ щодо здатності сприяти GBR порівняно зі звичайною комерційною колагеновою мембраною. Встановлено, що 3D-мембрани ПКЛ/ β -ТКФ є біосумісними, сприяють формуванню нової кістки та переважають за ефективністю традиційні колагенові мембрани.

Завдяки розвитку тканинної інженерії, 3D-друку та біоінженерних технологій, у майбутньому можна очікувати появу індивідуалізованих мембран із вбудованими біосенсорами, контрольованим вивільненням активних речовин і повною біосумісністю з конкретним пацієнтом.

Серед новітніх напрямів у розробленні бар'єрних матеріалів особливу увагу привертають поліуретанові мембрани, що поєднують механічну гнучкість, стабільність та можливість контрольованої біодеструкції. Ці матеріали вирізняються високою біосумісністю, можливістю регулювати швидкість деградації й інкапсулювати біоактивні молекули для поліпшення регенеративної відповіді.

У дослідженні M. Jin et al. [21] розроблено композитну мембрану на основі водорозчинного поліуретану (WPU), желатину та мідь-допованого мезопористого кремнезему (Cu—MSNs), покриту полідопаміном. Вона демонструвала підвищену механічну стабільність (міцність на розрив 11,23 МПа), повільну деградацію (збереження 73,3 % структури після 35 діб) та антимікробні властивості завдяки вивільненню іонів міді, що сприяло ангіогенезу та остеогенезу.

Інше дослідження, проведене в 2025 р., представило термопластичні поліуретанові мембрани, модифіковані олеїною кислотою (TPU-OLE). Ці мембрани мали покращену гідрофільність, зменшену адгезію бактерій (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*) та сприяли адгезії клітин, що робить їх перспективними для застосування в GBR [22].

Отже, поліуретанові мембрани можна розглядати як перспективну альтернативу традиційним колагеновим або PLA/PLGA-мембранам, що може визначити новий напрям у розвитку спрямованої кісткової регенерації.

Для систематизації наявних даних далі представлено порівняльну характеристику основних

комерційно доступних мембран для спрямованої регенерації кісткової тканини, включно за їх типом, матеріалом виготовлення, особливостями деградації, унікальними властивостями та клінічним застосуванням (табл. 1).

Аналіз представлених мембран свідчить, що сучасні бар'єрні матеріали еволюціонують у бік підвищення біосумісності, програмованої резорбції та адаптації до індивідуальних клінічних потреб. Колагенові мембрани залишаються «золотим стандартом» завдяки своїй біосумісності та прогнозованій деградації. Мембрани на основі синтетичних полімерів PLA/PLGA дають змогу регулювати швидкість біодеградації та активно застосовуються у складних клінічних випадках, проте інноваційні поліуретанові системи демонструють перспективу у випадках, що вимагають тривалого збереження структури та інтеграції із оточуючими тканинами.

Клітинні та молекулярні механізми остеогенезу за спрямованої кісткової регенерації (GBR)

Спрямована регенерація кісткової тканини базується на створенні фізіологічного мікросередовища, яке сприяє колонізації дефекту остеогенними клітинами та запобігає проникненню клітин м'яких тканин, зокрема епітелію та фібробластів. Основна біологічна мета GBR — ізолювати зону кісткового дефекту і забезпечити умови для проліферації, диференціації та функціонування остеогенних клітин, що запускають відновлення тканини кістки [7, 58].

Клітинна компонента GBR включає низку основних типів клітин. Мезенхімальні стовбурові клітини (MSC), що рекрутуються з кісткового мозку, надкістниці або оточуючих тканин, під впливом сигнальних молекул, зокрема кісткового морфогенетичного білка-2 (BMP-2), TGF- β , IGF-1, диференціюються в остеобласти. Останні синтезують органічну матрицю кістки (колаген I типу) та експресують такі маркери, як RUNX2, ALP, Osterix, що відображають їх остеогенну активність [59, 62]. Далі остеобласти мінералізують матрицю і перетворюються в остецити, що інтегруються в новоутворену тканину та виконують регуляторну і механосенсорну функції. У фазі ремоделювання активуються остеокласти, які забезпечують фізіологічне перебудування тканини та її пристосування до функціонального навантаження [60].

На молекулярному рівні GBR активує низку сигнальних шляхів, що координують проліферацію, диференціацію та ремоделювання остеогенних клітин. З провідних сигнальних шляхів,

Таблиця 1

Комерційно доступні мембрани для GBR та їхнє клінічне застосування

Назва мембрани / виробник	Тип	Матеріал	Резорбція	Особливості	Клінічне застосування	Джерело
Gore-Tex®	Нерезорбуюча	ePTFE	×	Висока стабільність, потребує хірургічного видалення	Великі дефекти, вертикальна аугментація	[23]
Bio-Gide®, Geistlich	Резорбуюча	Колатен типу I, III (свинячий)	3–6 міс.	Двошарова; висока біосумісність	Пародонтологія, GBR, естетична зона	[24–26]
EpiGuide®	Резорбуюча	PLA/PLGA	6–12 тижнів	Тришарова структура; не вимагає швів	GBR у вузьких ділянках	[27, 28]
Cytoplast® TXT-200	Нерезорбуюча	dPTFE	×	Пористість менше 0,3 мкм забезпечує бактеріологічний бар'єр; добре фіксується	Зони з ризиком інфекції	[3, 29]
OSSIX® Plus/ OraPharma	Резорбуюча	Зшитий колаген (свинячий), технологія GLYMATRIX®	4–6 міс.	Контрольована деградація, остеокондуктивність, не потребує видалення	GBR під час імплантації, регенерація кістки в естетичній зоні	[30]
Guidor® Matrix Barrier/ Sunstar GUIDOR	Резорбуюча	PGA/PLA ко-полімер	4–6 тижнів	Біоабсорбована, запрограмована резорбція, синтетичний матеріал	GBR, GTR; пародонтальні дефекти II класу (клінічно підтверджено у [31]); заповнення внутрішньокісткових дефектів	[31, 32]
Jason® Membrane/ Botiss Biomaterials	Резорбуюча	Перикардіальний колаген свинячого походження (Type I)	3–6 міс.	Дуже тонка та міцна, зберігає стабільність у вологому середовищі, біосумісна, підходить для застосування у делікатних естетичних зонах	GBR, пародонтологічна регенерація; імплантаційна хірургія; відновлення дефектів альвеолярного відростка	[33]
T-Barrier®/B&B Dental	Резорбуюча	Ателоколаген типу I (кінського походження)	4–6 тижнів	Має двосторонню структуру: гладка сторона спрямована до м'яких тканин, запобігаючи їх проникненню, шорстка — до кістки, забезпечуючи надійну фіксацію та підтримку остеогенезу	Підходить для широкого спектра клінічних випадків: GBR, GTR, захист альвеол після екстракції, синус-ліфтинг тощо	[34]
TRU-OLE (2025)	Резорбуюча	Модифікований термопластичний поліуретан (TRU) із вмістом олеїнової кислоти (OLE)	3–6 міс.	Антибактеріальні властивості (завдяки модифікації олеїновою кислотою), підтримка адгезії остеогенних клітин, контрольоване вивільнення біоактивних молекул, перспективне використання у складних клінічних випадках GBR	Експериментальне застосування у GBR	[22, 35]
LayFormm	Нерезорбуюча	Поліуретанова мембрана, отримана методом 3D-друку	Немає відомостей	Суміш термопластичного поліуретану та полівінілового спирту (ПВС), яка після 3D-друку та вимивання ПВС утворює еластичну, мікропористу поліуретанову структуру	Експериментальне дослідження. Має потенціал для клінічного застосування в GBR	[36]
AlloDerm/BioHorizons	Резорбуюча (часткова інтеграція)	Ацелюлярна дермальна матриця людської шкіри	Часткова (місяці)	Реваскуляризація, висока біосумісність, підтримка росту м'яких тканин	<ul style="list-style-type: none"> Регенерація м'яких тканин у пародонтології (покриття рецесій ясен); Аугментація м'яких тканин перед імплантацією або після екстракції; Застосування в онкопластичній хірургії, реконструктивній хірургії 	[37–39]

Таблиця 1 (продовження)

Назва мембрани / виробник	Тип	Матеріал	Резорбція	Особливості	Клінічне застосування	Джерело
Bio-Arm/ACE Surgical Supply Company	Резорбуюча	Колаген типу I (свинячий)	3–6 міс.	Зшивання формальдегідом	GBR у ділянках середнього розміру, пародонтальні втручання, захист аугментованих ділянок перед імплантацією	[40]
Biomend/Zimmer Dental	Резорбуюча	Колаген типу I (яловичий), хімічно зшитий глутаровим альдегідом	4–6 тижнів	Жорстка, але гнучка структура; підтримує простір у ділянці дефекту	Пародонтальні дефекти; збереження альвеолярного гребеня; GBR під час імплантації зубів	[41, 42]
Cytoblast RTM collagen/Osteogenics Biomedical	Резорбуюча	Колаген типу I (яловичий)	26–38 тижнів	Нативна структура колагену без хімічного зшивання	Регенерація кісткової тканини після екстракції зубів; комбіноване використання з rPTFE-мембранами для збереження альвеолярного гребеня; GBR у складних клінічних випадках	[43, 44]
Guidoss/ Nibec	Резорбуюча	Колаген типу I (свинячий), зшивання рибозою	3–6 міс.	Висока гідрофільність адгезії, добра стабільність у вологому середовищі	GBR-процедури для кісткової регенерації; пародонтальні втручання; збереження альвеолярного гребеня після екстракції	[45, 46]
OsseoGuard Flex/ BIOMET 3i	Резорбуюча	Колаген типу I, III (яловичий)	3–6 міс.	Збалансована гнучкість та міцність	GBR у середніх і великих дефектах; захист альвеолярних гребенів після екстракції; використання з або без трансплантатів кісткової тканини	[47]
EZCure/ Biomatlante	Резорбуюча	Колагенова мембрана зі зшиванням (свинячого походження)	Бар'єрна функція не менше 3 міс.	Хімічно зшита для підвищеної стабільності у вологому середовищі; забезпечує тривалий бар'єрний ефект; висока механічна міцність навіть після гідратації, стерильна, готова до використання без попередньої обробки	GBR, GTR, пародонтологія	[48]
Lyoplant/V. Braun Melsungen AG	Резорбуюча	Колаген (перикард яловичий)	4–6 міс.	Підтримка стабільної структури протягом фази загоєння, добра механічна міцність після гідратації	GBR, GTR, пластика м'яких тканин у щелепно-лицевій хірургії та нейрохірургії	[49]
Rapigide/Dalim medical	Резорбуюча	Колаген типу I (свинячий) зшитий 1-етилен-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідом	3–5 міс.	Підвищена стійкість до ферментативної деградації	GBR, GTR, пародонтологія	[50, 51]
Surederm/Hans GBR	Резорбуюча	Ацелюлярна дермальна матриця людської шкіри	6–9 міс.	Висока еластичність; швидка гідратація	GTR, орофациальна реконструкція	[52, 53]
Cytoflex (open membrane TEF guard)/ Uniscare biomedical	Нерезорбуюча	ePTFE	×	Мікропориста; титанове армування	GBR, захист дефектів	[54]

Таблиця 1 (продовження)

Назва мембрани / виробник	Тип	Матеріал	Резорбція	Особливості	Клінічне застосування	Джерело
Cytoplast (Ti-250 or Ti-150 Titanium-Reinforced)/ Osteogenics biomedical	Нерезорбуюча	dPTFE з титановим армуванням	×	250 мкм; підтримка простору	GBR, дефекти з втратою стінок	[55]
Cytoplast TXT200/ Osteogenics biomedical	Нерезорбуюча	dPTFE	×	Висока щільність; бар'єр для м'яких тканин	GBR, GTR, горизонтальні дефекти	[56]
Oren-tex/ Purgo(100 %)	Нерезорбуюча	PTFE	×	Висока щільність; стабільна структура	GBR, імплантація в атрофованих ділянках	[57]

залучених у цей процес, виділяють MAPK/ERK, який регулює проліферацію остеобластів [61], тоді як р38 MAPK відповідальний за їхню остеогенну диференціацію [62], а PI3K/АКТ шлях, який підтримує клітинне виживання, сприяє ангиогенезу через стимуляцію продукції фактору росту ендотелію судин (VEGF) та бере участь у мінералізації кісткового матриксу [63]. Активність цих шляхів визначає ефективність тканинної відповіді на імплантаційні матеріали та є ключовою у формуванні стабільної новоутвореної кістки.

Крім того, важливу роль у регуляції остеогенезу відіграє BMP-2, що активує SMAD-залежний сигнальний шлях. Після зв'язування BMP-2 з рецепторами типу I та II на поверхні клітини відбувається фосфорилування SMAD1/5/8. Ці фосфорильовані SMAD-білки формують комплекс з SMAD4, який транслокується до ядра та активує транскрипцію остеогенно-специфічних генів, таких як Runx2, ALP та Osterix (також відомий як Sp7), що є критичними для диференціації остеобластів [64, 65].

За даними M.A.V. Firdauzy et al. [66], BMP-2 здатен стимулювати експресію Osterix навіть за умов зниженої активності Runx2, що свідчить про альтернативні шляхи активації.

У дослідженні T. Matsubara et al. [67] виявлено, що BMP-2 регулює Osterix через кооперативну дію двох транскрипційних факторів — Msx2 та Runx2. Вони взаємодіють із промотором гена Sp7, стимулюючи його експресію та ініціюючи остеобластичну диференціацію. Такий механізм підтверджує ієрархічну модель передачі сигналу, де Msx2 і Runx2 є посередниками між BMP-2 і Osterix.

Отже, BMP-2 здійснює свою дію через як SMAD-залежні, так і SMAD-незалежні (через MAPK, Msx2) механізми, забезпечуючи багаторівневий контроль остеогенезу.

Згідно з оглядом U. Ripamonti et al. [68], BMP-2 є одним із найефективніших остеоіндуктивних чинників, який сприяє формуванню нової кістки *in vivo*, активуючи локальні стовбурові клітини та стимулюючи їх диференціацію в остеобласти. Його ефективність доведено як в експериментальних, так і в клінічних умовах, особливо під час застосування біоактивних носіїв.

У дослідженні W. Zhang et al. [69] встановлено, що поєднання BMP-2 і VEGF має синергічний ефект у кістковій регенерації: VEGF стимулює гомінг та ангиогенну підтримку мезенхімальних стовбурових клітин, а BMP-2 — їхню остеогенну диференціацію. Це забезпечує не лише структурне відновлення, а й адекватне судинне живлення, необхідне для стабільної остеointegraції.

Ці результати підтверджено у дослідженні A.A.M. Rady et al. [70]. Комбіноване застосування VEGF та BMP-2 у складі біокомполімерних імплантів поліпшувало щільність і мінералізацію новоутвореної кістки в експериментальній моделі. Отже, комплексна дія цих факторів створює умови для ефективної та функціонально зрілої кісткової регенерації.

Ключову роль у процесі ангиогенезу відіграє гіпоксія, яка на ранніх етапах регенерації активує стабілізацію HIF-1 α . Цей фактор індукуює експресію VEGF, стимулюючи неоангиогенез — утворення нових капілярів у зоні дефекту, що забезпечує ефективне живлення остеогенних клітин. Як зазначають R.A. Capano та E.H. Filvaroff [71], ангиогенез є необхідною умовою для успішного остеогенезу. У дослідженні J.S. Lee et al. [72] підтверджено, що стабілізація HIF-1 α підсилює ефекти GBR, підвищуючи об'єм і якість новоутвореної кістки.

Таким чином, успішна кісткова регенерація у GBR базується на інтеграції кількох молекулярних шляхів, що забезпечують не лише проліферацію й диференціацію остеогенних клітин, а й судинне забезпечення, мінералізацію та функціональне ремоделювання кісткової тканини.

Як зазначають I. Elgali et al. [73], мембрани, що застосовуються у процедурах GBR, можуть відігравати не лише бар'єрну, а й біоактивну роль: їхня поверхнева морфологія, ступінь біодеградації та здатність до зв'язування білків можуть моделювати клітинну поведінку, сприяючи адгезії, проліферації та диференціації остеогенних клітин, що критично для ефективного відновлення кісткової тканини.

Низка досліджень доводить, що функціоналізація мембран біоактивними факторами значно підсилює їх регенеративний потенціал [1, 74]. У дослідженні H. Luo et al. [75] застосування PLGA-мембран із повільним вивільненням SDF-1 α та BMP-2 сприяло рекрутуванню мезенхімальних клітин та васкуляризації, що поліпшило якість регенерату. Подібно, Y. Zhao et al. [76] представили бар'єрні мембрани з динамічною доставкою біомолекул, які активували кілька сигнальних каскадів одночасно (BMP-SMAD, PI3K, VEGF), посилюючи ремоделювання та остеоіндукцію.

Ефективність GBR залежить не лише від біоактивного навантаження, а й від типу та властивостей мембрани. Колагенові мембрани виявляють високу біосумісність і природну взаємодію з клітинами, сприяючи ангиогенезу, стабілізації згустку та підтриманню остеокондуктивного середовища [77, 78]. Синтетичні полімери (наприклад, PLA, PLGA) мають повільніший темп деградації, проте

піддаються функціоналізації біоактивними молекулами, що дає змогу поєднати бар'єрну функцію з біоактивністю [79, 80].

Також важливим є модифікація мембран додатковими біоактивними агентами. У систематичному огляді R.J. Miron et al. [81] встановлено, що додавання PRF (platelet-rich fibrin) стимулює вивільнення TGF- β та VEGF у ранній фазі загоєння, покращує епітелізацію та знижує ризик експозиції мембрани. Аналогічно, E.P. Barboza et al. [82] описали позитивний вплив гіалуронової кислоти, що зв'язується з рецепторами CD44 на остеобластах, сприяючи щільнішій мінералізації та вищій експресії VEGF і RUNX2.

Отже, сучасні концепції GBR базуються не лише на бар'єрній ізоляції дефекту, а й на активному молекулярному моделюванні мікросередовища, що забезпечує якісну остеорегенерацію та довготривалу стабільність результату.

Комплексне відновлення кісткової тканини з використанням технологій спрямованої кісткової регенерації (GBR) ґрунтується на тонкому балансі між вибором біоматеріалів і активацією ключових молекулярних сигнальних шляхів. Мембрани, що застосовуються в GBR, відіграють не лише пасивну бар'єрну, а й активну біологічну роль, моделюючи клітинну поведінку через свою структуру, склад та функціоналізацію. Сучасні дослідження підтверджують, що поєднання факторів росту, таких як BMP-2, VEGF, SDF-1 α , із технологіями контрольованого вивільнення у синтетичних або біоінженерних мембранах значно підвищує ефективність остеointegraції.

Молекулярні каскади, зокрема MAPK/ERK, p38, PI3K/AKT, SMAD, HIF-1 α , працюють у взаємодії, регулюючи ключові процеси — від проліферації та диференціації остеобластів до васкуляризації й ремоделювання матриксу. Комбінування функціоналізованих матеріалів з розумінням цих шляхів відкриває перспективи персоналізованих стратегій GBR, що адаптуються до індивідуальних особливостей пацієнта, типу дефекту та клінічної ситуації. Такий міждисциплінарний підхід є фундаментом для створення високоефективних, біосумісних та довготривало стабільних рішень у відновній стоматології та щелепно-лицевій хірургії.

Висновок

Спрямована регенерація кісткової тканини є однією з провідних технологій у сучасній реконструктивній стоматології та щелепно-лицевій хірургії, що забезпечує відновлення кісткових дефектів завдяки створенню оптимального мікросередовища для проліферації остеогенних клітин. Ефективність методу базується на

поєднанні хірургічного протоколу, адекватного вибору бар'єрної мембрани та врахування молекулярно-клітинних механізмів остеогенезу. Визначальну роль у досягненні позитивного клінічного результату відіграють ключові сигнальні каскади, такі як BMP/SMAD, MAPK/ERK, P13K/AKT і HIF-1 α , що регулюють диференціацію остеобластів, ангиогенез, ремоделювання кісткової тканини та її функціональну інтеграцію.

Аналіз літератури та клінічних даних засвідчив, що класичні бар'єрні мембрани (колагенові, PLA/PLGA) залишаються широкозастосовуваними завдяки біосумісності та остеоіндуктивності, проте сучасна біоінженерія відкриває нові горизонти у використанні функціоналізованих полімерів. Зокрема, поліуретанові матеріали демонструють потенціал для створення бар'єр-

них мембран для GBR завдяки біосумісності, можливості регуляції швидкості біодеструкції та модифікації біологічно активними. Їх використання в умовах складних дефектів, інфекційного ризику чи потреби тривалого утримання форми надає клініцистам нові можливості у персоналізованому підході до GBR.

Отже, подальший розвиток методів спрямованої кісткової регенерації полягає у синтезі знань з біології, матеріалознавства та хірургії. Інтеграція новітніх матеріалів з регульованими біологічними властивостями та розуміння ключових клітинних механізмів відкриває шлях до створення високоіндивідуалізованих, ефективних і прогнозованих протоколів регенеративного лікування, що відповідають потребам пацієнтів із різними клінічними сценаріями.

ПОСИЛАННЯ / REFERENCES

- Dahlin, C., Linde, A., Gottlow, J., Nyman, S. (1988). Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plast. Reconstr. Surg.*, 81(5), 672–676. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006534-198805000-00004>. PMID: 3362985.
- Buser, D., Dula, K., Belsler, U., Hirt, H.P., Berthold, H. (1993). Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. 1. Surgical procedure in the maxilla. *Int. J. Periodon. Restorat. Dent.*, 13(1), 29–45. PMID: 8330945.
- Simion, M., Misitano, U., Gionso, L., Salvato, A. (1997). Treatment of dehiscences and fenestrations around dental implants using resorbable and nonresorbable membranes associated with bone autografts: a comparative clinical study. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants*, 12(2), 159–167. PMID: 9109265.
- Jung, R.E., Fenner, N., Hämmerle, C.H.F., Zitzmann, N.U. (2013). Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12–14 years. *Clin. Oral Implants Res.*, 24(10), 1065–1073. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02522.x>.
- Tayebi, L., Rasouljanboroujeni, M., Moharamzadeh, K. et al. (2018). 3D-printed membrane for guided tissue regeneration. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.*, 84, 148–158. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.11.027>.
- Melcher, A.H. (1976). On the repair potential of periodontal tissues. *J. Periodontol.*, 47(5), 256–260. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.1976.47.5.256>.
- Nyman, S., Gottlow, J., Karring, T., Lindhe, J. (1982). New attachment formation by guided tissue regeneration. *J. Periodont. Res.*, 17(6), 593–602. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.1987.tb01581.x>.
- Tonetti, M.S., Pini-Prato, G., Cortellini, P. (1993). Periodontal regeneration of human intrabony defects. IV. Determinants of healing response. *J. Periodontol.*, 64(10), 934–940. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.1993.64.10.934>.
- Celletti, R., Davarpanah, M., Etienne, D. et al. (1994). Guided tissue regeneration around dental implants in immediate extraction sockets: comparison of e-PTFE and a new titanium membrane. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 14(3), 242–253. PMID: 7995694.
- Tonetti, M.S., Pini Prato, G., Stalpers, G., Cortellini, P. (1996). Guided tissue regeneration of deep intrabony defects in strategically important prosthetic abutments. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 16(4), 378–387. PMID: 9242105.
- Wang, J., Wang, L., Zhou, Z. et al. (2016). Biodegradable Polymer Membranes Applied in Guided Bone/Tissue Regeneration: A Review. *Polymers*, 8(4), 115. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym8040115>.
- Ho Yong Kim, Jin Hyun Park, June-Ho Byun, Jin Ho Lee, Se Heang Oh (2018). BMP-2-Immobilized Porous Matrix with Leaf-Stacked Structure as a Bioactive GBR Membrane. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 10(36), 30115–30124. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.8b09558>.
- Zhang, Y., Ren, J., Shen, Z. et al. (2025). BMP2 peptide modified polycaprolactone-collagen nanosheets for periodontal tissue regeneration. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 13, 1523735. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1523735>.

14. Wang, Y., Wang, Z., Dong, Y. (2023). Collagen-based biomaterials for tissue engineering. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 9, 1132–1150. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsbmaterials.2c00730>.
15. Binlath, T., Thammanichanon, P., Rittipakorn, P., Thinsathid, N., Jitprasertwong, P. (2022). Collagen-based biomaterials in periodontal regeneration: Current applications and future perspectives of plant-based collagen. *Biomimetics*, 7, 34. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomimetics7020034>.
16. Abedi, N., Rajabi, N., Kharaziha, M., Nejatidanesh, F., Tayebi, L. (2022). Layered scaffolds in periodontal regeneration. *J. Oral Biol. Craniofac. Res.*, 12, 782–797. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2022.09.001>.
17. Yu, M., Luo, D., Qiao, J. et al. (2022). A hierarchical bilayer architecture for complex tissue regeneration. *Bioact. Mater.*, 10, 93–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.08.024>.
18. Kakian, F., Bazargani, A., Khorshidi, H., Mirzaei, E. (2024). Development of antibacterial collagen membranes with optimal silver nanoparticle content for periodontal regeneration. *Sci. Rep.*, 14(1), 7262. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57951-w>.
19. Ivanovski, S., Breik, O., Carluccio, D. et al. (2023). 3D printing for bone regeneration: challenges and opportunities for achieving predictability. *Periodontology 2000*, 93, 358–384. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12525>.
20. Shim, J-H., Won, J-Y., Park, J-H. et al. (2017). Effects of 3D-Printed Polycaprolactone/ β -Tricalcium Phosphate Membranes on Guided Bone Regeneration. *Int. J. Mol. Sci.*, 18(5), 899. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18050899>.
21. Mengmeng Jin, Yi Hou, Feiwu Kang (2025). Polydopamine-Coated Copper-Doped Mesoporous Silica/Gelatin—Waterborne Polyurethane Composite: A Multifunctional GBR Membrane Bone Defect Repair. *J. Funct. Biomater.*, 16(4), 122. DOI: <https://doi.org/10.3390/jfb16040122>.
22. Karahaliloğlu, Z., Hazer, B. (2025). Thermoplastic Polyurethane-Oleic Acid (TPU-OLE) Membranes for Guided Bone Regeneration. *Biopolymers*, 116(3), e70010. DOI: <https://doi.org/10.1002/bip.70010>. PMID: 40099757.
23. Florès-de-Jacoby, L., Zimmermann, A., Tsalikis, L. (1994). Experiences with guided tissue regeneration in the treatment of advanced periodontal disease. A clinical re-entry study. Part I. Vertical, horizontal and horizontal periodontal defects. *J. Clin. Periodontol.*, 21(2), 113–117. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1994.tb00288.x>.
24. Geistlich Pharma AG. Geistlich Bio-Gide® Collagen Membrane. Available at: <https://www.geistlich.com/dental/products/membranes/bio-gide>. Accessed April 21, 2025.
25. Schlegel, A.K., Möhler, H., Busch, F., Mehl, A. (1997). Preclinical and clinical studies of a collagen membrane (Bio-Gide). *Biomaterials*, 18(7), 535–538. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(96\)00175-5](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(96)00175-5).
26. Marques, D., Teixeira, L.N., Elias, C.N., Lemos, A.B., Martinez, E.F. (2023). Surface topography of resorbable porcine collagen membranes, and their effect on early osteogenesis: An in vitro study. *J. Stomatol. Oral. Maxillofac. Surg.*, 124(6 Suppl), 101607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2023.101607>.
27. Emerginova. EpiGuide® Membrane — 50600-03. Available at: <https://emerginnova.com/product/epiguide-membrane/>. Accessed April 21, 2025.
28. Vernino, A.R., Ringeisen, T.A., Wang, H.L. et al. (1998). Use of biodegradable polylactic acid barrier materials in the treatment of grade II periodontal furcation defects in humans—Part I: A multicenter investigative clinical study. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 18(6), 572–585. PMID: 10321172.
29. Barber, H.D., Lignelli, J., Smith, B.M., Bartee, B.K. (2007). Using a dense PTFE membrane without primary closure to achieve bone and tissue regeneration. *J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 65(4), 748–752. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.10.042>.
30. Zubery, Y., Nir, E., Goldlust, A. (2008). Ossification of a collagen membrane cross-linked by sugar: a human case series. *J. Periodontol.*, 79(6), 1101–1107. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2008.070570>.
31. Friedmann, A., Stavropoulos, A., Bilhan, H. (2020). GTR Treatment in Furcation Grade II Periodontal Defects with the Recently Reintroduced Guidor PLA Matrix Barrier: A Case Series with Chronological Step-by-Step Illustrations. *Case Rep. Dent.*, 2020, 8856049. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8856049>.
32. Sunstar GUIDOR. The difference a synthetic matrix can make. Available at: <https://www.guidor.com/global/difference-synthetic-success.html>. Accessed April 26, 2025.
33. Botiss Biomaterials GmbH. Jason® membrane: pericardium-based collagen membrane. Available at: <https://botiss.com/product/jason-membrane/>. Accessed April 26, 2025.

34. B&B Dental. T-Barrier® Collagen Membranes. B&B Dental. Available at: <https://beb dental.it/en/pro/bone-regeneration/t-barrier-collagen-membranes/>
35. Zeyner Karahaliloglu, Baki Hazer. (2025). Active surface modification of thermoplastic polyurethane-oleic acid nanocomposite fibers through alkali hydrolysis. *Polymer Engineering and Science*, 65(4), 1890–1906. DOI: <https://doi.org/10.1002/pen.27120>.
36. Cooke, M.E., Ramirez-GarciaLuna, J.L., Rangel-Berridi, K. et al. (2020). 3D printed polyurethane scaffolds for the repair of bone defects. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 8, 557215. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.557215>.
37. Regenerative tissue matrix. (2009). *Br. Dent. J.*, 207, 182. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2009.759>.
38. BioHorizons. AlloDerm SELECT™ RTM. Available at: <https://www.biohorizons.com/alloderm.aspx>.
39. Harris, R.J. (2002). Root coverage with connective tissue grafts: an evaluation of short- and long-term results. *J. Periodontol.*, 73(9), 1054–1059. DOI: <https://doi.org/10.1902/jop.2002.73.9.1054>.
40. Lee, J.Y., Lee, J., Kim, Y.K. (2013). Comparative analysis of guided bone regeneration using autogenous tooth bone graft material with and without resorbable membrane. *J. Dent. Sci.*, 8(3), 281–286. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2013.03.001>.
41. ZimVie. BioMend® and BioMend Extend™ Membrane. Available at: <https://www.zimvie.com/en/dental/biomaterial-solutions/membranes/biomend-and-biomend-extend-absorbable-collagen-membrane-gl.html>.
42. Rothamel, D., Schwarz, F., Sager, M. et al. (2005). Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes: an experimental study in the rat. *Clin. Oral. Implants Res.*, 16(3), 369–378. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01100>.
43. Osteogenics Biomedical. Cytoplast™ RTM Collagen Membrane. Available at: <https://osteogenics.com/products/collagen-membranes/cytoplast-rtm-collagen-membrane>.
44. Al-Hezaimi, K., Iezzi, G., Rudek, I. et al. (2015). Histomorphometric analysis of bone regeneration using a dual layer of membranes (dPTFE placed over collagen) in fresh extraction sites: a canine model. *J. Oral. Implantol.*, 41(2), 188–195. DOI: <https://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-13-00191>.
45. AccessGUDID. Device Description: GuidOss. Available at: <https://accessgudid.nlm.nih.gov/devices/08809186541213>.
46. Chung, Y.M., Lee, J.Y., Jeong, S.N. (2014). Comparative study of two collagen membranes for guided tissue regeneration therapy in periodontal intrabony defects: a randomized clinical trial. *J. Periodontal. Implant. Sci.*, 44(4), 194–200. DOI: <https://doi.org/10.5051/jpis.2014.44.4.194>.
47. BIOMET 3i. OsseoGuard® and OsseoGuard Flex®. Available at: https://www.biomet3i.cz/userFiles/pdf/zb0062_rev_c_osseoguard_family_brochure_final_secured.pdf.
48. Biomatlante. EZ Cure™ — Resorbable Collagen Membrane. Available at: <https://biomatlante.com/en/products/ezcure>.
49. B. Braun Melsungen AG. Lyoplast® Biological, suturable dura substitution. Available at: <https://catalogs.bbraun.com/en-01/p/PRID00000805/lyoplast-biological-suturable-dura-substitution>.
50. Dalim Tissen. Rapi-Gide Membrane. Available at: <https://www.medicalexpo.com/prod/dalim-tissen/product-4580801-1143399.html>.
51. Park, J.Y., Jung, I.H., Kim, Y.K. et al. (2015). Guided bone regeneration using 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC)-cross-linked type-I collagen membrane with biphasic calcium phosphate at rabbit calvarial defects. *Biomater. Res.*, 19, 15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40824-015-0038-y>.
52. Kurnia, S., Mulyati, L. (2022). Mucogingival surgery with SureDerm application for gingival recession treatment in periodontics clinic University of Airlangga in 2022. *World J. Adv. Res. Rev.*, 16(2), 335–340. DOI: <https://doi.org/10.30574/wjarr.2022.16.2.1145>.
53. Hans Biomed Corp. SureDerm® Acellular Dermal Matrix. Available at: https://www.hansbiomed.com/eng/product/product_detail.asp?idx=25.
54. Unicare Biomedical. Cytoflex® TEF Guard Open Membrane. Available at: <https://unicarebiomedical.com/portfolio-items/cytoflex-tef-guard-open-membrane>.
55. Osteogenics Biomedical. Cytoplast® Ti-250 & Ti-150 Titanium-Reinforced PTFE Membranes. Available at: <https://osteogenics.com/products/titanium-reinforced-membranes/cytoplast-ti-250-ti-150>.
56. Osteogenics Biomedical. Cytoplast® TXT-200 Dense PTFE Membrane. Available at: <https://osteogenics.com/products/dptfe-membranes/cytoplast-txt-200>.

57. Purgo Biologics. OpenTex® Non-Resorbable Membrane. Available at: <https://us.purgobio.com/opentex/>
58. Giannobile, W.V. (1996). Periodontal tissue engineering by growth factors. *Bone*, 19(1 Suppl), 235–375. DOI: [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(96\)00127-5](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(96)00127-5).
59. Harada, S., Rodan, G.A. (2003). Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*, 423, 349–355. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/nature01660>.
60. Kanczler, J.M., Oreffo, R.O.C. (2008). Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone. *Eur. Cell. Mater.*, 15, 100–114. DOI: <https://doi.org/10.22203/ecm.v015a08>.
61. Kim, J.M., Yang, Y.S., Hong, J. et al. (2022). Biphasic regulation of osteoblast development via the ERK MAPK—mTOR pathway. *eLife*, 11, e78069. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.78069>.
62. Cong, Q., Jia, H., Li, P. et al. (2017). p38 α MAPK regulates proliferation and differentiation of osteoclast progenitors and bone remodeling in an aging-dependent manner. *Sci. Rep.*, 7, 45964. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep45964>.
63. Liu, M., Ye, Y., Wu, Y. et al. (2025). Shengxue Busui Decoction activates the PI3K/Akt and VEGF pathways, enhancing vascular function and inhibiting osteocyte apoptosis to combat steroid-induced femoral head necrosis. *Front. Pharmacol.*, 15, 1506594. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1506594>.
64. Miyazono, K., Kamiya, Y., Morikawa, M. (2010). Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. *J. Biochem.*, 147(1), 35–51. DOI: <https://doi.org/10.1093/jb/mvp148>.
65. Kang, J.S., Alliston, T., Delston, R., Derynck, R. (2005). Repression of Runx2 function by TGF- β through recruitment of class II histone deacetylases by Smad3. *EMBO J.*, 24(14), 2543–2555. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600720>.
66. Firdauzy, M.A.B., Ahmad, N.B., Setiawatie, E.M., Rahmatari, B., Roestamadj, R.I. (2024). BMP2 and Osterix interaction in osteoblastogenesis: An article review. *Malays. J. Med. Health Sci.*, 20(Suppl. 12), 177–183. DOI: <https://doi.org/10.47836/mjmhs.20.s12.25>.
67. Matsubara, T., Kida, K., Yamaguchi, A. et al. (2008). BMP2 regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during osteoblast differentiation. *J. Biol. Chem.*, 283(43), 29119–29125. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M801774200>.
68. Ripamonti, U., Heliotis, M., Ferretti, C. (2007). Bone morphogenetic proteins and the induction of bone formation: from laboratory to patients. *Oral. Maxillofac. Surg. Clin. North. Am.*, 19(4), 575–589, vii. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coms.2007.07.006>. PMID: 18088907.
69. Zhang, W., Zhu, C., Wu, Y. et al. (2014). VEGF and BMP-2 promote bone regeneration by facilitating bone marrow stem cell homing and differentiation. *Eur. Cells Mater.*, 27, 1–12. DOI: <https://doi.org/10.22203/eCM.v027a01>.
70. Rady, A.A.M., Hamdy, S.M., Abdel-Hamid, M.A. et al. (2020). The role of VEGF and BMP-2 in stimulation of bone healing with using hybrid bio-composite scaffolds coated implants in animal model. *Bull. Natl. Res. Cent.*, 44, 131. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42269-020-00369-x>.
71. Carano, R.A., Filvaroff, E.H. (2003). Angiogenesis and bone repair. *Drug. Discov. Today*, 8(21), 980–989. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(03\)02866-6](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(03)02866-6).
72. Lee, J.S., Park, J.W., Choi, S.H. (2022). Effect of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) stabilization on bone regeneration in guided bone regeneration model. *J. Periodont. Implant Sci.*, 52(1), 35–45. DOI: <https://doi.org/10.5051/jpis.2000890302>.
73. Elgali, I., Omar, O., Dahlin, C., Thomsen, P. (2017). Guided bone regeneration: materials and biological mechanisms revisited. *Eur. J. Oral. Sci.*, 125(5), 315–337. DOI: <https://doi.org/10.1111/eos.12364>.
74. Zhang, Y., Ren, J., Shen, Z. et al. (2025). BMP2 peptide-modified polycaprolactone-collagen nanosheets for periodontal tissue regeneration. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 13, 1523735. DOI: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2025.1523735>.
75. Luo, H., Li, J., Wang, Z. et al. (2023). Guided bone regeneration using PLGA membranes with controlled release of SDF-1 α and BMP-2: analysis of cellular recruitment and vascularization. *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 9(2), 893–904. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.2c01456>.
76. Zhao, Y., Zhang, H., Han, Y. et al. (2024). Development of osteoinductive barrier membranes with dynamic delivery of bioactive molecules to enhance GBR outcomes. *Bioact. Mater.*, 25, 32–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.11.005>.
77. Lorenzo-Pouso, A.I., Pérez-Sayáns, M., Chamorro-Petronacci, C.M. et al. (2023). Antimicrobial collagen membranes in guided bone regeneration: a systematic review. *J. Clin. Med.*, 12(1), 145. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12010145>.

78. Jung, R.E., Zembic, A., Pjetursson, B.E., Zwahlen, M., Thoma, D.S. (2013). Systematic review of the survival rate and the incidence of biological, technical, and aesthetic complications of single crowns on implants. *Clin. Oral. Implants Res.*, 24(Suppl. A100), 106–112. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02547.x>.
79. Chen, G., Ushida, T., Tateishi, T. (2012). Effects of surface functionalization of PLGA membranes for guided bone regeneration on proliferation and behavior of osteoblasts. *J. Biomed. Mater. Res. A.*, 100A(6), 1531–1539. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34298>.
80. Hassan, M., Abdelnabi, H.A., Mohsin, S. (2024). Harnessing the Potential of PLGA Nanoparticles for Enhanced Bone Regeneration. *Pharmaceutics*, 16(2), 273. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020273>.
81. Miron, R.J., Fujioka-Kobayashi, M., Bishara, M., Zhang, Y. (2021). Guided bone regeneration with platelet-rich fibrin in implant dentistry: a systematic review and meta-analysis. *J. Dent. Res.*, 100(4), 397–405. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034520978703>.
82. Barboza, E.P., Duarte, M.E., Gehrke, S.A. et al. (2024). Effects of hyaluronic acid on bone regeneration in guided bone regeneration procedures: a randomized clinical trial. *Dent. J. (Basel)*, 12(8), 263. DOI: <https://doi.org/10.3390/dj12080263>.

Principles of Guided Bone Regeneration in Dentistry and Maxillofacial Surgery: Evolution of the Concept and Biological Mechanisms (Review)

Astapenko O., Rozhnov A.

Bogomolets National Medical University

Introduction. Guided bone regeneration (GBR) is a highly effective method for the restoration of bone defects, widely used in dentistry and maxillofacial surgery. The growing demand for implant treatment stimulates the development of advanced barrier membranes.

Objective. To summarize current understanding of the principles of guided bone regeneration, highlight the biological foundations of the method, its historical development, molecular mechanisms of osteogenesis and angiogenesis, and assess the prospects for new barrier materials.

Material and methods. The information search and analysis of scientific sources was conducted using scientometric databases including Web of Science, PubMed, Google Scholar, Scopus, SpringerLink, ScienceDirect, and Wiley Online Library, covering publications from the past 50 years.

Conclusions. The GBR method enables controlled and effective bone regeneration by isolating the defect and stimulating osteogenesis. The choice of membrane depends on clinical conditions, biocompatibility, and biodegradability. Innovative polyurethane membranes show high potential due to their mechanical stability and functionalization capability. The future of GBR lies in integrating molecular technologies, advanced materials, and personalized treatment approaches.

Keywords: *guided bone regeneration, barrier membranes, osteogenesis, bone defects, maxillofacial surgery.*

Астапенко Олена Олександрівна — доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії НМУ ім. О. О. Богомольця

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2168-9439>

Рожнов Артем Станіславович — аспірант кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8628-9234>

Стаття: надійшла до редакції 01.06.2025 р.; прийнята до друку 18.06.2025 р.