

УДК 615.322

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.54.40.002>

## РАЗРАБОТКА И СТАНДАРТИЗАЦИЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ КОЛЛАГЕНОВОЙ БИОМАТРИЦЫ С ЭКСТРАКТОМ QUERCUS CORTEX (EQCCB) ДЛЯ ПАРОДОНТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**А.Н. Фетисова**, доктор фарм. наук, профессор, кафедра химии Института фармации им. А.П. Нелюбина, Сеченовский университет, г. Москва; ORCID: 0000-0001-8077-0520, eLIBRARY Author ID: 910908

[fetisova\\_a\\_n@staff.sechenov.ru](mailto:fetisova_a_n@staff.sechenov.ru)

**Х. Молави Варданжани**, ординатор, кафедра ортопедической стоматологии Института стоматологии им. Е.В. Боровского, Сеченовский университет, г. Москва; ORCID: 0009-0009-0417-4693

[hmolavi@yandex.ru](mailto:hmolavi@yandex.ru)

Накопленный клинический опыт объективно патогенетически обосновывает применение коллагеновых композиций в комплексном лечении заболеваний пародонта. В патогенезе заболеваний пародонта особое значение придается изучению метаболизма коллагеновых соединительных структур. Поэтому актуальной остается разработка коллагеновых композиций, действие которых направлено на нормализацию обменных процессов и регенерацию тканей пародонта, в том числе при периимплантитах. Свойство коллагена нести в своем составе депонированные биологически активные вещества (БАВ) различной природы было использовано нами для создания коллагеновой биоматрицы с экстрактом *Quercus cortex* (EQCCB) для применения в пародонтологической практике в качестве средства вспомогательной терапии при воспалительной патологии, а также при периимплантитах.

**Ключевые слова:** регенерация пародонта, коллагеновая биоматрица, заживление ран, противовоспалительная регенеративная терапия, экстракт *Quercus cortex*, стандартизация, ГХ-МС

Накопленный клинический опыт объективно патогенетически обосновывает применение коллагеновых композиций в комплексном лечении заболеваний пародонта. В патогенезе заболеваний пародонта особое значение придается изучению метаболизма коллагеновых соединительных структур. Поэтому актуальной остается разработка коллагеновых композиций, действие которых направлено на нормализацию обменных процессов и регенерацию тканей пародонта, в том числе при периимплантитах [1,2].

Дуба кора (*Quercus cortex*) и лекарственные препараты на ее основе традиционно находят широкое применение в стоматологической практике в качестве средств комплексной терапии воспалительных заболеваний полости рта, а также в составе средств гигиены полости рта. Анализ научных информационных источников показывает, что многокомпонентные лекарственные препараты растительного происхождения, применяемые в стоматологии, как правило, представляют собой спиртовые или водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья (ЛРС) [3]. Например, в Государственный реестр лекарственных средств включены препараты линейки «Стоматофит» (экстракты жидкие для местного применения «Стоматофит» и «Стоматофит А»; спрей для местного применения «Стоматофит Эксперт»), представляющие собой жидкие водно-спиртовые экстракты из смеси растительного сырья, в том числе коры дуба [4].

Совокупность биологических свойств коллагена (отсутствие токсичности, антигенности, полная резорбция и утилизация в организме, стимуляция репаративных процессов) и его технологических свойств (высокая вязкость, способность образовывать губки, пленки, эмульсии, гели и др.), а также совместимость с лекарственными субстанциями природного происхождения гидрофильного характера создает предпосылки дизайна новых регенеративных биоматериалов для пародонтологической практики.

Современные способы выделения коллагена позволяют получать высокоочищенную субстанцию, свободную от сопутствующих компонентов и протеогликанов, обладающих иммунными свойствами. Высокая молекулярная масса и фибриллярная структура молекул коллагена способствуют структурированию его растворов и позволяют

использовать коллаген в качестве природного носителя биологически активных веществ (БАВ).

Свойство коллагена нести в своем составе депонированные БАВ различной природы было использовано нами для создания коллагеновой биоматрицы с экстрактом *Quercus cortex* для применения в пародонтологии в качестве средства вспомогательной терапии при воспалительной патологии, а также при периимплантитах.

**Цель** настоящего исследования – разработать состав коллагеновой биоматрицы, содержащей экстракт коры дуба (EQCCB), для использования в комплексном лечении заболеваний пародонта и периимплантитах, и провести стандартизацию объекта исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основу разработанной коллагеновой биоматрицы EQCCB составляют эмульсии коллагена с водно-спиртовым экстрактом коры дуба в диапазоне концентраций от 1% до 5%.

Для получения экстракта коры дуба использовали ЛРС, представленное в аптечной сети г. Москвы и стандартизованное производителями в соответствии с требованиями фармакопейной статьи «Дуба кора» [5]. Экстракт коры дуба получали методом реперколяции с законченным циклом (экстрагент – спирт этиловый 70%); соотношение «сырье: экстрагент» – 1:8 масс. % [6].

Для получения эмульсий использовали 3% раствор коллагена в 1% уксусной кислоте. Для получения коллагеновых биоматриц с экстрактом коры дуба (EQCCB) эмульсии замораживались при температуре минус 20°C и подвергались режиму сублимационной сушки. Стандартизация коллагеновых биоматриц EQCCB проводилась по показателям: описание, растворимость, потеря в массе при высушивании, pH, состав основных групп БАВ. Анализ основных групп БАВ проведен методом ГХ-МС: газовый хроматограф Agilent 6890N с масс-селективным детектором Agilent 5973N (США) и приставкой анализатора паровой фазы Gerstel MPS 2 (Германия). Параметры анализа: капиллярная колонка HP FFAP – 60 м с внутренним диаметром 0,32 мм; газ-носитель – гелий (1,0 мл/мин); температура инжектора и интерфейса – 200°C; температура колонки 180°C; общее время хроматографического анализа составило 21 минуту; деление потока газа-носителя 1:10. Полученные масс-спектры БАВ считались идентифицированными, если они совпадали с библиотечными

масс-спектрами: Wiley Registry / NIST Mass Spectral Library 2023 (коэффициент подобия более 90%). Статистический анализ проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Коллагеновая биоматрица с экстрактом коры дуба (EQCCB) представляет собой сухие пористые пластины толщиной 1 см, белого или желтовато-коричневого цвета, с характерным запахом уксусной кислоты. EQCCB практически нерастворимы в воде, при комнатной температуре набухают; при температуре выше 40°C наблюдается частичная деформация; практически нерастворимы в 95% спирте, в ацетоне и эфире. Потеря в массе при высушивании EQCCB составила в среднем  $5,48 \pm 0,21\%$ . Относительная ошибка методики не превышала 4,3% ( $P=0,95$ ;  $n=5$ ). Значение pH водного извлечения из EQCCB, измеренное потенциометрически, составило 6,0.

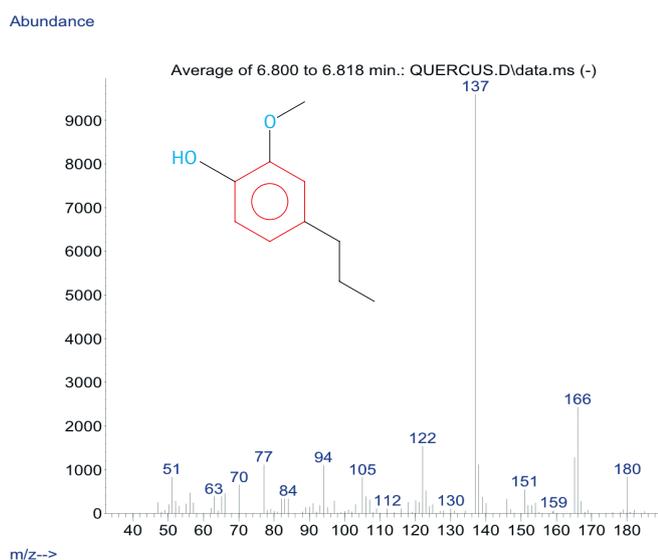
ГХ-МС анализ спиртового извлечения из EQCCB позволил, в частности, идентифицировать такие химические соединения, как: левоглюкозан (ангидромоносахарид); соединения фенольной природы: 2-метокси-4-пропилфенол – продукт некаталитической конверсии лигнина в этаноле, меллеин (дигидроизокумарин), скополетин (оксикумарин), антиарол (3,4,5-триметоксифенол), продукты окислительной дегградации лигнина – 3,5-диметокси-4-гидроксibenзальдегид (сиреневый альдегид) и ванилин; многоатомные циклические спирты – 1-дезоксиинозитол и сцилло-инозитол; углеводород тритерпенового ряда сквален; пентациклические тритерпеновые соединения – *beta*-амирин, лупеол, фриделин; фитостерины – *gamma*-ситостерол, ситостенон; насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, их эфиры и амиды. Идентифицированы нативные жирные кислоты, входящие в состав ЛРС *Quercus cortex* (известно, что МС-детектирование позволяет проводить достоверную идентификацию химических соединений на уровне фоновых концентраций).

Идентификация 2-метокси-4-пропилфенола, сиреневого альдегида и ванилина подтверждает, что при получении EQCCB использована такая морфологическая группа ЛРС, как кора. Содержание пентациклического тритерпенового гликозида фриделина характерно для ряда видов растений семейства *Fagaceae*, рода *Quercus* [6,8]. В условиях проведенного экспериментального исследования

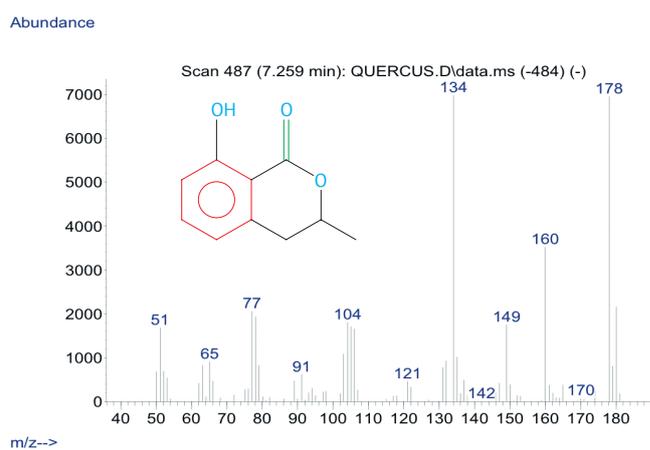
на основе ГХ-МС анализа не удалось идентифицировать конденсируемые и гидролизуемые дубильные вещества в спиртовом извлечении из EQCCB. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи РФ, оценка качества ЛРС и препаратов на его основе предполагает использование комплекса физико-химических методов анализа, позволяющих провести стандартизацию объектов по совокупности содержания основных групп БАВ, т. к. фармакологическое действие ЛРС

и препаратов на его основе обусловлено именно содержанием комплекса БАВ, а не конкретным индивидуальным химическим соединением. Поэтому использованная в исследовании ГХ-МС методика анализа может быть предложена, в частности, для экспресс-скрининга химического состава основных групп БАВ EQCCB и дополнительной объективизации анализа качества. Масс-спектры химических соединений основных групп БАВ EQCCB представлены на **рис. 1**.

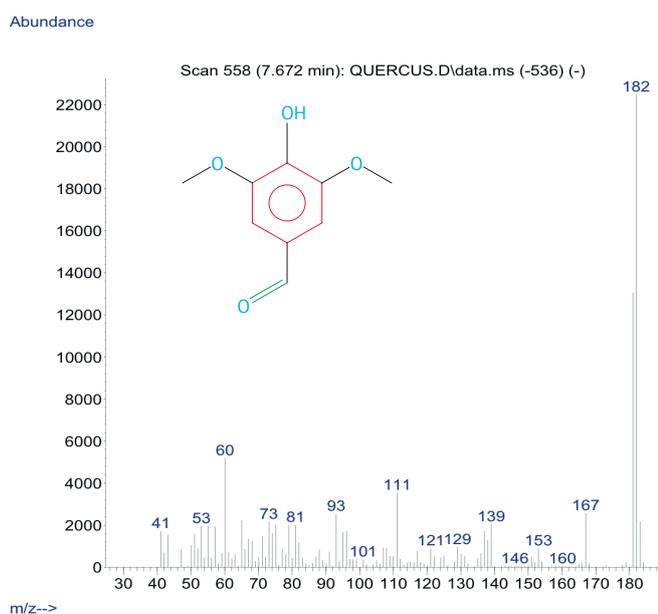
1



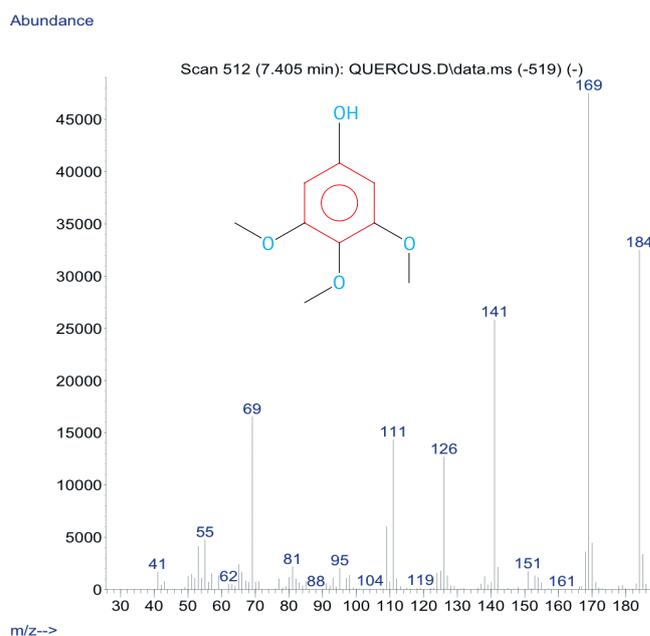
3



2



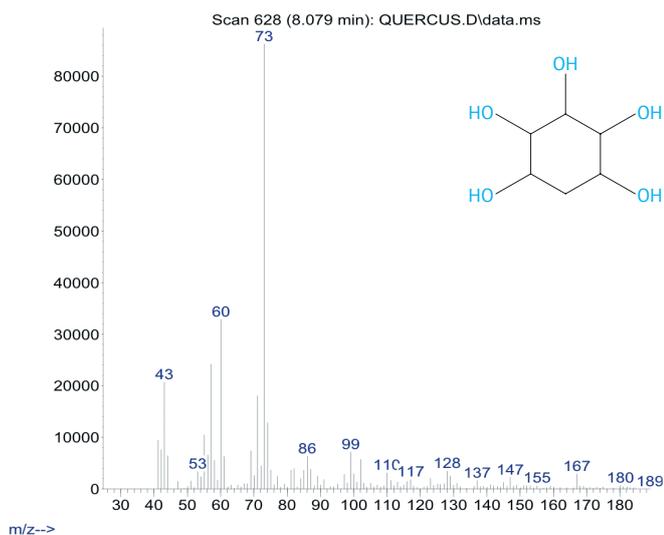
4



**Рис. 1.** Масс-спектры основных БАВ коллагеновой биоматрицы с экстрактом *Quercus cortex* (EQCCB):  
 1) 2-метокси-4-пропилфенол; 2) 3,5-диметокси-4-гидроксибензальдегид (сиреневый альдегид);  
 3) меллеин; 4) антиарол; 5) 1-деоксиинозитол; 6) сцилло-инозитол; 7) фриделин

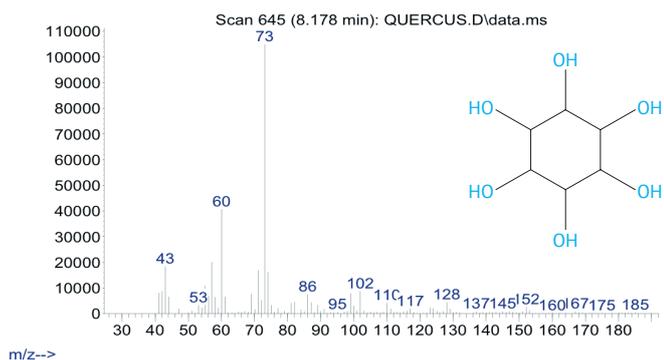
5

Abundance



6

Abundance



7

Abundance

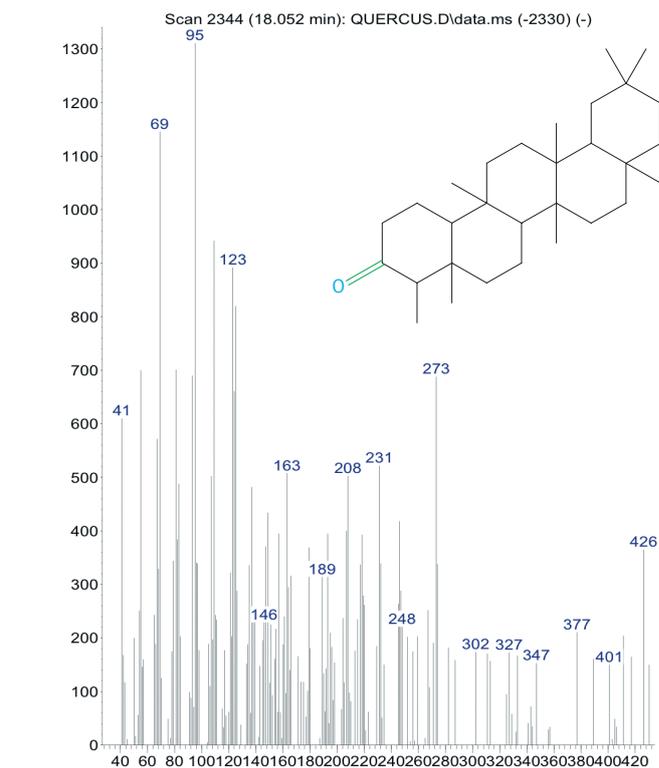


Рис. 1. Окончание

С целью относительной оценки содержания БАВ в анализируемых лабораторных образцах коллагеновой биоматрицы с экстрактом коры дуба (EQCCB) использован простейший вариант метода внутренней нормализации, основанный на приведении к 100% суммы площадей пиков химических соединений основных групп БАВ на полученных хроматограммах. К достоинствам данного подхода в контексте проведенного исследования можно отнести то, что метод внутренней нормализации не требует воспроизводимого ввода пробы по величине и тождественности условий анализа. Кроме того, метод внутренней нормализации объективно приемлем для объектов растительного происхождения, количественный анализ которых основан в первую очередь на определении основных групп биологически активных веществ.

Результаты предварительной оценки содержания химических соединений основных групп БАВ EQCCB в значениях относительных площадей пиков представлены в **табл. 1** (учтены химические соединения основных групп БАВ EQCCB, относительные значения площадей пиков которых составляют более 0,6%).

## ВЫВОДЫ

Предложен состав коллагеновой биоматрицы с водно-спиртовым экстрактом *Quercus cortex* (EQCCB) и проведена его стандартизация по показателям: описание, растворимость, потеря в массе при высушивании, pH, состав основных групп БАВ.

Результаты ГХ-МС анализа EQCCB могут быть использованы для дополнительной объективи-

**ЗНАЧЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ПЛОЩАДЕЙ ПИКОВ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ  
ОСНОВНЫХ ГРУПП БАВ НА ХРОМАТОГРАММАХ ОБРАЗЦОВ КОЛЛАГЕНОВОЙ БИОМАТРИЦЫ  
С ЭКСТРАКТОМ QUERCUS CORTEX (EQCCB)**

№ п/п	Химическое соединение	Относительная площадь пика, % (среднее значение)	Статистические характеристики (n=5; P=0,95)
1.	Левоглюкозан	6,97	s = 0,0713 s, % = 1,02 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 6,97 \pm 0,10\%$ $\bar{\epsilon}, \% = 1,4$
2.	Антиарол	0,89	s = 0,0114 s, % = 1,28 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 0,89 \pm 0,01\%$ $\bar{\epsilon}, \% = 1,1$
3.	1-дезоксидинозитол	4,07	s = 0,0427 s, % = 1,05 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 4,07 \pm 0,05\%$ $\bar{\epsilon}, \% = 1,2$
4.	Сцилло-инозитол	5,95	s = 0,0573 s, % = 1,00 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 5,95 \pm 0,07\%$ $\bar{\epsilon}, \% = 1,2$
5.	Сквален	1,56	s = 0,0148 s, % = 1,00 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 1,56 \pm 0,02\%$ $\bar{\epsilon}, \% = 1,3$
6.	Гамма-ситостерол	3,03	s = 0,0297 s, % = 1,00 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,03 \pm 0,04\%$ $\bar{\epsilon}, \% = 1,3$
7.	Ситостенон	1,81	s = 0,0230 s, % = 1,27 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 1,81 \pm 0,03\%$ $\bar{\epsilon}, \% = 1,7$
8.	Пальмитиновая кислота (16:0)	11,49	s = 0,1132 s, % = 1,00 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 11,49 \pm 0,14\%$ $\bar{\epsilon}, \% = 1,2$
9.	Стеариновая кислота (18:0)	3,87	s = 0,0365 s, % = 1,00 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,07 \pm 0,05\%$ $\bar{\epsilon}, \% = 1,3$
10.	Пальмитолеиновая кислота (16:1)	0,69	s = 0,0114 s, % = 1,65 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 0,69 \pm 0,01\%$ $\bar{\epsilon}, \% = 1,4$
11.	Линолевая кислота (18:2)	3,85	s = 0,0434 s, % = 1,13 $\bar{x} \pm \Delta\bar{x} = 3,85 \pm 0,05\%$ $\bar{\epsilon}, \% = 1,3$

зации оценки качества в совокупности с фармакопейными методиками, при этом типичными химическими соединениями для идентификации основных групп БАВ в EQCCB могут являться 2-метокси-4-пропилфенол, сиреневый альдегид, меллеин, антиарол, 1-дезоксидинозитол, сциллоинозитол, фриделин.

После проведения соответствующих доклинических и клинических исследований разработанной коллагеновой биоматрицы с экстрактом *Quercus cortex* (EQCCB) предполагается ее использование в пародонтологической практике в качестве средства вспомогательной терапии при воспалительной патологии, а также при периимплантите.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Binlath T., Thammanichanon P., Rittipakorn P., Thinsathid N., Jitprasertwong P. Collagen-Based Biomaterials in Periodontal Regeneration: Current Applications and Future Perspectives of Plant-Based Collagen // *Biomimetics*. 2022, 7, 34. DOI: 10.3390/biomimetics7020034
2. Jingmei Liu, Fang Hua, Haiwen Zhang, Jian Hu. Influence of using collagen on the soft and hard tissue outcomes of immediate dental implant placement: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*. Volume 124. Issue 1. Supplement 2023, 101385, ISSN 2468–7855. DOI: org/10.1016/j.jormas.2023.101385
3. Миронов С.Е. Состояние российского рынка фармацевтической продукции растительного происхождения для профилактики и лечения воспалительных заболеваний полости рта / С.Е. Миронов, А.Н. Фетисова // *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке»*. – 2013. – Т. 15, №1–4. – С. 385–389. – EDN REDOLZ.
4. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. <https://femb.ru/record/pharmacopea14>
6. Фетисова А.Н. Определение маркеров подлинности в модельном экстракте коры дуба / А.Н. Фетисова, С.Е. Миронов // XXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тез. докл., Москва, 6–10 апреля 2015. – С. 275–276.
7. Fetisova A.N. GC – MS Analysis of Chemical Composition of New Medicine on the Base of Cortex *Quercus* Extract for Prevention of Periodontal Diseases / A.N. Fetisova, H.A. Molavi // *Abstracts Book. Sechenov International Biomedical Summit 2022, 08.11–09.11.2022, Moscow, Russia*. – М.: Publishing house of Sechenov University, 2022, P. 32–33.
8. Arramon G., Saucier C., Colombani D., Glories Y. Identification of triterpene saponins in *Quercus robur* L. and *Q. petraea* Liebl. Heartwood by LC-ESI/MS and NMR // *Phytochem. Anal.* 2002 Nov – Dec; 13(6): 305–10. DOI: 10.1002/pca.658. PMID: 12494747.

## DEVELOPMENT AND STANDARDIZATION OF REGENERATIVE COLLAGEN BIOMATRIX WITH QUERCUS CORTEX EXTRACT (EQCCB) FOR PERIODONTOLOGY

**A.N. Fetisova, Kh. Molavi Vardandjani**

*Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia*

*The accumulated clinical experience objectively justifies the application of collagen compositions in the comprehensive treatment of periodontal diseases. The pathogenesis of periodontal diseases emphasizes the importance of studying the metabolism of collagenous connective tissues. Therefore, the development of collagen compositions aimed at normalizing metabolic processes and tissue regeneration in periodontal tissues, including peri-implantitis, remains a pertinent research direction. Utilizing collagen's property to carry deposited biologically active substances (BAS) of various natures, we created a collagen biomatrix (carrier) with *Quercus cortex* extracts (EQCCB) for application in periodontal practice as an adjunctive therapy for inflammatory pathologies and peri-implantitis.*

**Keywords:** periodontal regeneration, collagen biomatrix, wound healing, anti-inflammatory regenerative therapy, extract *Quercus cortex*, standardization, GC–MS