

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.71-089.843-003.9

*И.В.Майбородин, Е.А.Береговой, А.И.Шевела, И.В.Кузнецова, М.И.Баранник,
А.А.Манаев и В.И.Майбородина*

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ БИОДЕГРАДИРУЕМОГО МАТЕРИАЛА НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА

Центр новых медицинских технологий (зав. — проф. А.И.Шевела), Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г.Новосибирск

Цель работы — изучение особенностей тканевых реакций в процессе деградации материала на основе коллагена (коллоста) с полностью сохраненной волокнистой структурой при его имплантации в дефект костной ткани. Дефект костной ткани создавали в медиальном мыщелке большеберцовой кости. Исследование проводили на крысах линии Вистар (n=24) методами световой микроскопии. Тканевые реакции изучали в различные сроки (1, 2, 6 и 12 мес) после имплантации коллагенового материала. Было обнаружено, что после имплантации материал пропитывается кровью и за счет фибрина плотно прилипает к поврежденным тканям. Далее по кровяному сгустку в его толщу мигрируют клетки из окружающих тканей, в первую очередь, фибробласты, которые, располагаясь в сети волокон, начинают поглощать коллаген из окружающего материала и синтезировать новый коллаген. Постепенно коллагеновый материал становится похожим на сеть, в ячейках которой располагаются клетки. Объем собственного синтезированного коллагена увеличивается, и со временем весь инородный материал поглощается фибробластами и замещается соединительной тканью. По истечении 1 года крупный фрагмент коллоста был подвергнут практически полной деградации и замещен рыхлой волокнистой соединительной тканью. Имплантация коллагенового материала не стимулирует формирование отграничивающей соединительнотканной капсулы.

Ключевые слова: коллагеновый материал, имплантация, деградация, формирование соединительной ткани

Изучение реакции организма на различные искусственные материалы имеет большое значение в связи с созданием эндопротезов в травматологии и ортопедии, восстановительной медицине и стоматологии. Среди биополимеров, применяемых для создания имплантатов, особое место занимают биodeградируемые материалы, которые с середины 80-х годов активно изучали в качестве материала для хирургии, тканевой инженерии и создания биоискусственных органов. В настоящее время в России существует необходимость создания новых полимерных материалов для медицины в связи с тем, что на рынке биоразлагаемых медицинских изделий предлагаются только изделия импортного производства из химически синтезируемых полимеров, часто не удовлетворяющие по своим характеристикам требованиям, предъявляемым к медицинским имплантатам. Коллагеновые материалы (КМ) могут представлять большой интерес для клинической медицины в связи с их механической прочностью, высокой биосовместимостью и быстрой абсорбцией.

Согласно данным литературы, коллагеновые волокна, используемые в качестве матриц при

реконструкции связок, должны быть тонкими, прочными и деградируемыми. Зависимости скорости деградации от толщины и поперечных связей между волокнами не отмечено, но от этих показателей зависит прочность волокон. Длительная деградация может способствовать инкапсуляции, а не разрушению материала. Небольшой диаметр волокон с их значительной поперечной связанностью обеспечивает высокую прочность и быструю деградацию материала [12].

Как показали результаты экспериментального исследования, совместное использование препарата «Коллост» и биорезорбируемых мембран диплен-гам и пародонкол способствует более активному течению регенерационных процессов в костных дефектах, обуславливая энергичное формирование в них соединительной ткани и на ее базе — костных структур [5]. В клинических условиях применение препарата «Коллост» при удалении зубов позволяет снизить количество послеоперационных осложнений на 41,9% по сравнению с контролем [5].

Вместе с этим, в научной литературе недостаточно освещен вопрос о взаимодействии КМ с

Сведения об авторах:

Майбородин Игорь Валентинович (e-mail: imai@mail.ru), Береговой Евгений Анатольевич, Шевела Андрей Иванович, Кузнецова Ирина Владимировна, Баранник Михаил Иванович, Манаев Андрей Александрович, Майбородина Виталина Игоревна, Центр новых медицинских технологий, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, 8

костной тканью при замещении дефектов трубчатых костей. Однако без изучения этих процессов невозможно оценивать сроки полной деградации подобных материалов, разрабатывать эффективные методы профилактики и лечения развивающихся осложнений при использовании КМ для эндопротезирования.

В связи с изложенным, целью настоящей работы было изучение особенности тканевых реакций в процессе деградации материала на основе коллагена при его имплантации в дефект костной ткани.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 6-месячных самцах крыс инбредной линии Wag ($n=24$) массой 180–200 г. Все манипуляции с животными осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Использовали коллост — биопластический КМ с полностью сохраненной волокнистой структурой, обеспечивающий регенерацию пораженных тканей [1, 4, 6], приобретенный в аптечной сети (стерильные мембраны размером 50×60 мм, ЗАО «БиоФАРМАХОЛДИНГ», Россия).

После обработки кожи крыс спиртом производили разрез в области передненаружной поверхности правого коленного сустава длиной до 1 см. Пинцетом «Москит» отщипляли и удаляли часть медиального мыщелка большеберцовой кости 1–2 мм по ширине и 3–5 мм по длине кости, с полостью коленного сустава дефект кости не сообщался. Крысам 1-й группы в участок повреждения помещали подходящий по размеру фрагмент коллоста (вырезанный *ex tempore* ножницами). Викириловыми швами ушивали ткани над имплантированным материалом, кожу и послеоперационный шов обрабатывали спиртом. Крысам 2-й группы со спонтанным заживлением участка повреждения кости, служивших контролем, после отщипления мыщелка на рану, сразу накладывали швы.

Спустя 1, 2, 6 и 12 мес после операции исследовали коленный сустав вместе с окружающими тканями. На каждую точку исследования было использовано по 6 животных. Материал фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) не менее 24 ч, декальцинировали в растворе «Biodec R» (Bio Optica Milano, Италия) в течение 24 ч, обезвоживали в серии этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в гистопласт. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали под световым микроскопом Axioimager M1 (Carl Zeiss, Германия) при увеличении до 1200 раз.

Результаты исследования. Сразу после контакта коллоста с поврежденной тканью мыщелка большеберцовой кости он пропитывался кровью, видимо, за счет своей волокнистой гидрофильной структуры, и плотно прилипал к раневой поверхности.

Через 1 мес после имплантации коллоста в участок поврежденной кости инородный материал был обнаружен в области правого коленного сустава. Кожа и подкожная основа над коллостом были подвижны и легко смещались, но коллост был плотно спаян с подлежащими тканями. Гиперемии и других признаков воспаления не было.

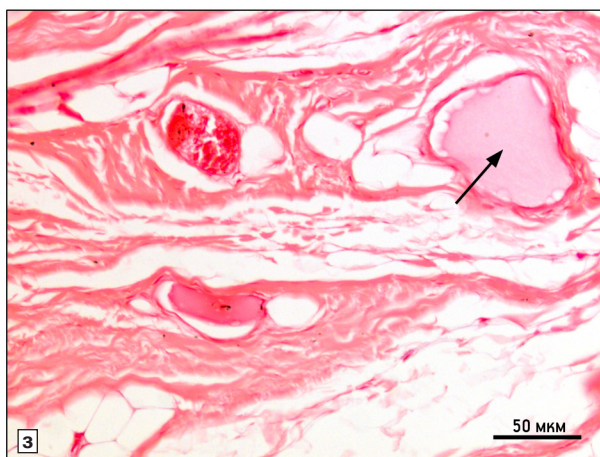
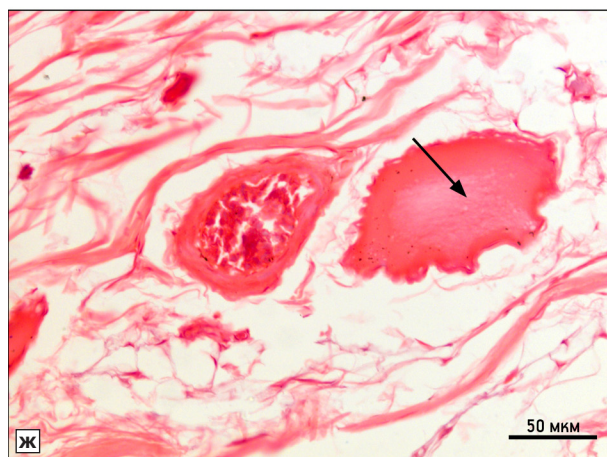
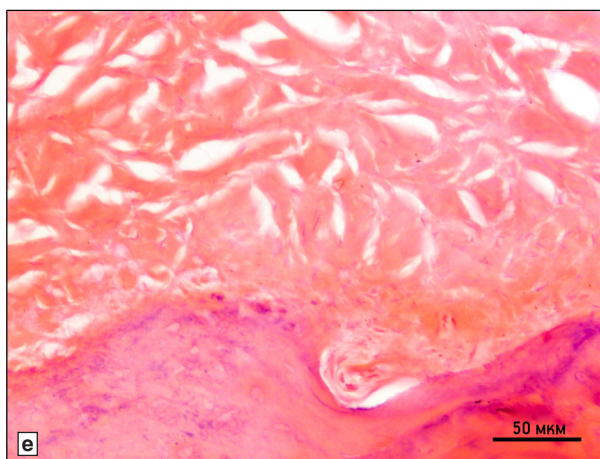
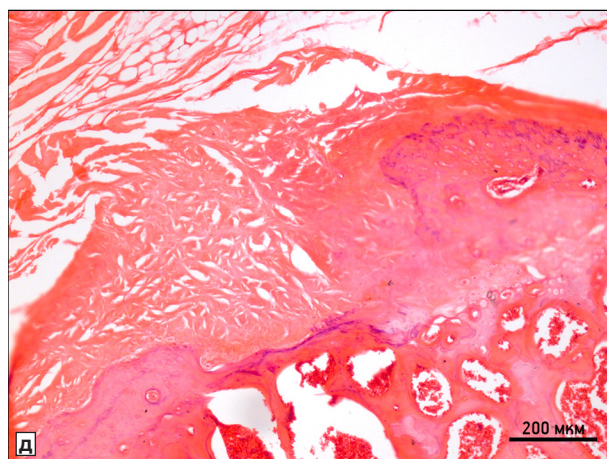
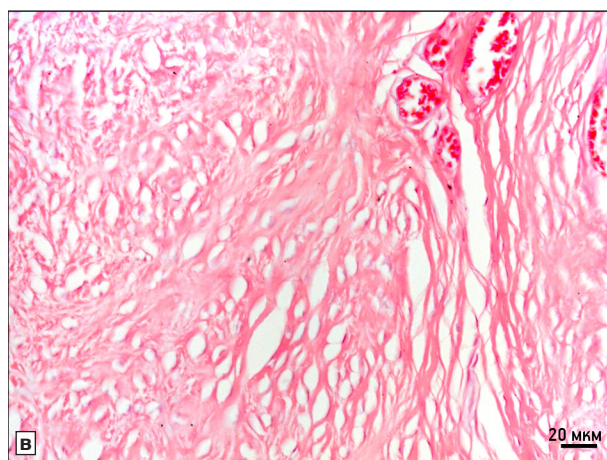
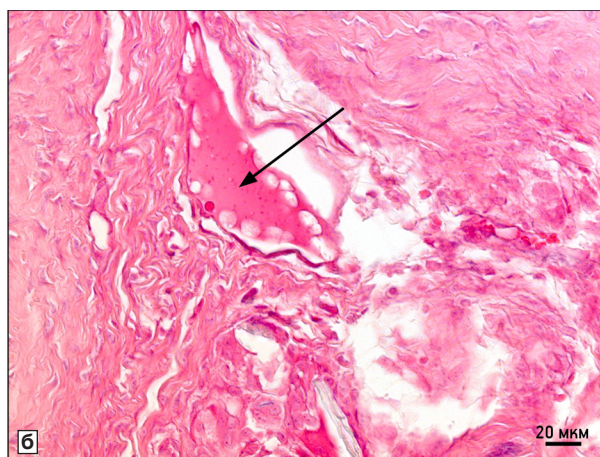
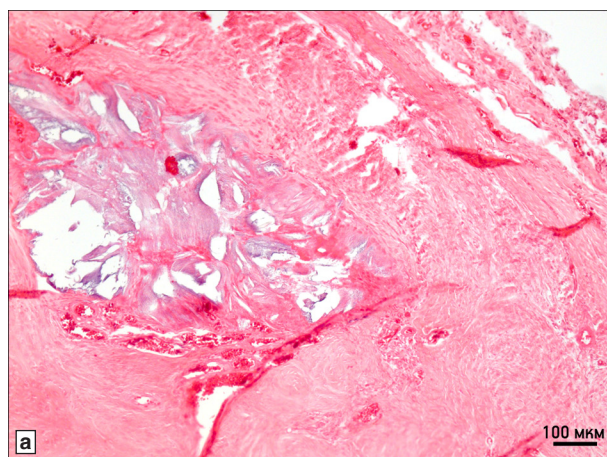
При гистологическом исследовании в области правого коленного сустава четкой границы между коллостом и окружающими тканями не было (*рисунок*). Были обнаружены гомогенные эозинофильные массы, которые, с одной стороны, прилегали непосредственно к костной ткани (иногда были отделены очень тонким слоем кости от структур костного мозга), а с другой — были покрыты рыхлой волокнистой соединительной тканью.

Непосредственно в толще инородного материала были отмечены волокнистые структуры и овальные и вытянутые клеточные элементы, похожие по своему строению на молодые фибробласты. Формирующаяся ткань была сходна по структуре как с тканью рубца, так и с надкостницей.

В центре имплантированного материала часто присутствовали слабо базофильные или слабо эозинофильные волокнистые структуры с участками просветления. Клеточных элементов в таких структурах не было или было очень мало, но они были окружены похожими на грануляции образованиями с множеством полнокровных сосудов, имеющих широкий просвет и очень тонкие стенки (см. *рисунок*, а). Иногда встречались кистоподобные структуры с очень тонкой бесструктурной

Изменения тканей у крыс после внутрикостной имплантации коллоста.

а — 1 мес после имплантации. Четкого перехода между коллостом и окружающими тканями нет. В центре имплантированного материала — слабо базофильные волокнистые структуры с участками просветления, окруженные по периферии множеством полнокровных сосудов с широким просветом и очень тонкими стенками; б — 1 мес после имплантации коллоста. В центре имплантированного материала — слабо эозинофильные волокнистые структуры с участками просветления. Рядом с остатками полимера — кистоподобные структуры с очень тонкой капсулой и гомогенным жидким эозинофильным содержимым (стрелка); в — 2 мес после имплантации коллоста. Ткань на месте коллоста сходна по строению с рыхлой соединительной тканью, присутствуют новообразованные кровеносные сосуды; г — 2 мес после имплантации коллоста. В центре инородного тела — эозинофильные массы, окруженные очень тонкими волокнами рыхлой соединительной ткани (стрелка), гигантских клеток инородных тел нет; д — 6 мес после имплантации. Весь коллост замещен ячеистыми структурами, похожими на волокнистую соединительную ткань с большим количеством коллагеновых волокон, которая отграничена от костного мозга тонкой пластинкой компактной кости, имеющей рубцовые изменения; е — 6 мес после имплантации. Четкой границы между местом, занимаемым ранее коллостом и костной тканью, которая имеет признаки рубцовых изменений, нет; ж — 12 мес после имплантации коллоста. В рыхлой волокнистой соединительной ткани видны гомогенные, интенсивно окрашенные эозинофильные депозиты, окруженные тонкой капсулой (стрелка); з — 12 мес после имплантации. На месте имплантированного коллоста расположена рыхлая волокнистая соединительная ткань, в которой видны гомогенные слабо эозинофильные депозиты с тонкой капсулой и без клеточной реакции вокруг (стрелка)



капсулой и практически гомогенным эозинофильным содержимым (см. рисунок, б).

Спустя 2 мес после операции были выявлены практически такие же изменения, как в предыдущий срок. Под подвижными покровными тканями также находился покрытый прозрачной капсулой имплантированный коллост. Признаков воспаления обнаружено не было.

При повреждении сустава без имплантации коллоста к этому сроку произошла полная регенерация костной ткани, и только по костной мозоли можно было определить место хирургического вмешательства.

При микроскопическом изучении на месте имплантированного коллоста можно было отметить структурированные массы, которые на периферии напоминали рыхлую соединительную ткань (см. рисунок, в), а ближе к центру — плотную. В центре имплантированного материала только в некоторых случаях были обнаружены разволокненные участки коллоста, содержащие фибробласты, лимфоциты и макрофаги, там же присутствовали новообразованные кровеносные сосуды. Иногда в центре инородного тела были обнаружены полости с прозрачным содержимым или интенсивно окрашенными эозинофильными массами, окруженными очень тонкими волокнами рыхлой соединительной ткани. Эти полости в коллосте (ткани на месте коллоста) были окружены клетками, похожими на фибробласты или макрофаги, многоядерных клеточных элементов обнаружено не было (см. рисунок, г).

Через 6 мес коллост по-прежнему присутствовал в месте имплантации, что было отчетливо видно при макроскопическом сравнении с коленным суставом контрольных крыс. Признаков воспалительного процесса не было.

Микроскопически место имплантации коллоста среди связочного аппарата коленного сустава можно было обнаружить только приблизительно — по рубцовым изменениям кости. Весь коллост был замещен структурами, похожими на волокнистую соединительную ткань с большим количеством коллагеновых волокон, между которыми располагались клетки, сходные с фибробластами. В ряде случаев ткань на месте коллоста была отграничена от структур костного мозга только тонкой пластинкой компактной кости (см. рисунок, д, е).

Объем соединительной ткани соответствовал размеру имплантированного инородного материала и был значительно больше объема нормальных тканей на соседних участках. Фрагментов коллоста с разволокнениями и инкапсуляцией обнаружено не было (см. рисунок, д, е).

К 12 мес в области поврежденного коленного сустава визуально не было никаких признаков имплантированного материала. Только можно было отметить несколько больший объем тканей, но не за счет отека, гиперемии или воспаления.

При изучении гистологических образцов было обнаружено, что кость покрыта надкостницей, к которой непосредственно прилежит толстый слой рыхлой волокнистой соединительной ткани. В ней обращали на себя внимание большое количество крупных полнокровных кровеносных сосудов со склерозированными стенками и небольшие инкапсулированные депозиты гомогенного вещества, окрашенного эозином с различной интенсивностью. Клеточной реакции на такие структуры не было (см. рисунок, ж, з).

Следует особо отметить, что ни в одном случае во все сроки эксперимента не было обнаружено формирования отграничивающей капсулы вокруг всего массива имплантированного материала.

Обсуждение полученных данных. Благодаря биосовместимости и строению, а также стерильным условиям имплантации коллост не вызывал реакции фагоцитов на свое присутствие. Также не происходило отграничения такого инородного тела капсулой. В литературе имеются данные, что только длительная деградация и образование поперечных связей между коллагеновыми волокнами могут способствовать инкапсуляции и развитию реакций на инородное тело [12].

После контакта с поврежденными тканями коллост, благодаря волокнистой структуре и гидрофильности коллагена, пропитывается кровью и фибрином и довольно быстро объединяется с местом имплантации. При этом с кровью контактирует не только поверхность материала, но и глубокие его части. Далее кровяной сгусток быстро лизируется, а по волокнам фибрина и самого материала с его поверхности вглубь мигрируют клетки из окружающих тканей.

Фибрин в тканях, согласно данным литературы, уменьшает выраженность воспалительного процесса [2, 3, 17] и ограничивает распространение инфекции [10, 11]. В течение репарации раны фибрин действует как матрица для миграции и роста эндотелиальных и других клеток [14]. Продукты деградации фибрина вызывают миграцию остеогенных клеток *in vitro* и более быструю регенерацию хирургических костных дефектов *in vivo* в эксперименте. Фибриновые клеи и пленки могут служить своеобразным субстратом для поддержки роста фибробластов и их функций [18].

Видимо, после имплантации в участок поврежденной кости (мышцелок) КМ с волокнистой структурой (коллоста) между его волокнами про-

никают клетки регенерирующей костной ткани и надкостницы, т.е. остеобласты и фибробласты. С другой стороны — там, где коллост граничит с поврежденными покровными тканями, между волокнами имплантата проникают фибробласты дермы.

Имеются результаты исследований, указывающие на аккумуляцию вокруг волокон имплантированного КМ клеток фагоцитарного ряда и деградацию небольших фрагментов волокон [7]. Возможно, что фагоциты для лизиса такого имплантата также мигрируют в его толщу по нитям фибрина.

Клетки как фибробластического, так и остеогенного рядов, проникшие в толщу инородного тела, сразу начинают синтез межклеточного вещества для заживления раны и репарации поврежденных тканей. Не исключено, что для синтеза межклеточного вещества, того же коллагена, клетки используют материал коллоста (биопластический КМ с полностью сохраненной волокнистой структурой) [1, 4, 6].

Следует особо отметить отсутствие в структуре имплантированного материала многоядерных макрофагов: гигантских клеток инородных тел и остеокластов, что также свидетельствует в пользу биосовместимости коллоста и отсутствия макрофагальной реакции на его имплантацию.

Разволокнувшийся материал с участками просветления в центре имплантата — это, по-видимому, коллост, еще не инфильтрированный макрофагами, лимфоцитами и фибробластами, но уже подвергшийся воздействию их ферментов (возможен экзоцитоз лизосомальных ферментов фагоцитами [13, 15]) для разжижения плотного материала и облегчения проникновения клеток в его толщу. Это совпадает с данными других исследователей, отмечавших энзиматическое разрушение коллагеновых волокон, в частности, коллагеназами, кетапсинами и металлопротеиназами [5, 7]. Псевдокисты с жидким эозинофильным содержимым, видимо, являются скоплениями такого разжиженного материала коллоста, окруженными его плотными структурами.

Эндотелиоциты, также стимулированные к миграции фибрином [8, 9], более быстро начинают процессы ангиогенеза [16], и вновь образованные сосуды располагаются не только в грануляциях на дне раны, но и в области фибриновой сети. Более быстрый рост сосудов, в свою очередь, облегчает миграцию лейкоцитов из сосудистого русла и синтез компонентов соединительной ткани.

Большое число полнокровных сосудов с широким просветом и тонкими стенками (молодых сосудов) на границе инфильтрированного клет-

ками и разволокнутого коллоста, по-видимому, связано с процессами прорастания сосудов в инородное тело [5]. Также возможно, что это — грануляции, отграничивающие живые ткани от еще не интегрированного коллоста.

К 2-му месяцу продолжают биodeградация материала и постепенное замещение его соединительной тканью. Ранее гомогенные эозинофильные массы коллоста практически полностью инфильтрированы клетками и содержат сеть волокон, т.е. на отдельных участках ткань, замещающая коллост, похожа на рыхлую волокнистую соединительную, а на других — на плотную соединительную ткань надкостницы.

Видимо, когда клетки соединительной ткани постепенно инфильтрируют инородное тело, они используют его материал для своего роста и размножения и для синтеза межклеточного вещества [1, 5, 19]. Лизированный вокруг клеток коллост становится светлее, и образуются своеобразные ячейки сети. Постепенно лизированного материала становится все больше, становятся шире светлые участки и по мере выработки фибробластами своего коллагена формируется плотная или рыхлая соединительная ткань. Объем этой ткани практически равен объему имплантированного материала, т.е. происходит замещение коллоста различными типами соединительной ткани.

В отдельных случаях, когда в центр имплантата фагоциты и фибробласты проникают несколько позже и не успевают лизировать инородное тело, наблюдаются участки разволокнения коллоста. По-видимому, иногда в таких участках возможно отграничение фибробластами или подобием соединительнотканной капсулы нелизированных фрагментов коллоста, в силу каких-то причин не подавшихся попыткам проникновения в них клеток или их лизирования [12].

Через 6 мес имплантированный материал был замещен соединительной тканью, но восстановления структуры поврежденной кости не произошло, как и восстановления нормального объема тканей в месте имплантации.

Через 1 год произошла полная биodeградация большого фрагмента коллоста с замещением инородного тела плотной и рыхлой волокнистой соединительной тканью. Остались только небольшие фрагменты имплантированного инородного материала, окруженные тонкой капсулой из плотной соединительной ткани. Возможной причиной оставшихся фрагментов коллоста могут являться отличия структуры полимера в данных участках [12] или какие-либо примеси.

Отсутствие полного восстановления костной ткани может быть связано, видимо, именно с фор-

мированием соединительной ткани. Образующаяся фибробластами плотная соединительная ткань на месте коллоста и из его материала препятствует миграции остеобластов и мешает формированию костной ткани, которая тоже относится к соединительным тканям, но формируется значительно медленнее остеобластами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возможности применения Коллоста — революционного биопластического материала нового поколения. Здоров'я України, 2008, № 22, с. 50–51.
2. Майбородин И.В., Колесников И.С., Шеплев Б.В. и Рагинова Т.М. Применение фибрина и его препаратов в стоматологии. Стоматология, 2008, т. 87, № 6, с. 75–77.
3. Майбородин И.В., Колесников И.С., Шеплев Б.В. и др. Морфология подлежащих тканей десны после дентальной имплантации с применением препаратов фибрина. Стоматология, 2009, т. 88, № 1, с. 9–13.
4. Нестеренко В.Г., Сафоян А.А., Нестеренко С.В. и др. «Коллост» — имплантат для замещения дефектов мягких тканей. В кн.: Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии. СПб., Изд-во «Человек и его здоровье», 2010, с. 237–238.
5. Сирак С.В., Слетов А.А., Алимов А.Ш. и др. Клинико-экспериментальное обоснование применения препарата Коллост и биорезорбируемых мембран Диплен-Гам и Пародонкол при удалении ретенционных и дистопированных нижних третьих моляров. Стоматология, 2008, т. 87, № 2, с. 10–14.
6. Сулимов А.Ф. и Кузнецова А.Б. Первичная костная пластика нижней челюсти аутогенным трансплантатом с применением коллагеновой мембраны «Коллост». Хирургия, 2012, № 6, с. 62–64.
7. Amerongen van M.J., Harmsen M.C., Petersen A.H. et al. The enzymatic degradation of scaffolds and their replacement by vascularized extracellular matrix in the murine myocardium. Biomaterials, 2006, v. 27, № 10, p. 2247–2257.
8. Anitua E., Sanchez M., Nurden A.T. et al. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. Trends Biotechnol., 2006, v. 24, № 5, p. 227–234.
9. Anitua E., Sanchez M., Nurden A.T. et al. Autologous fibrin matrices: a potential source of biological mediators that modulate tendon cell activities. J. Biomed. Mater. Res. A, 2006, v. 77, № 2, p. 285–293.
10. Choukroun J., Diss A., Simonpieri A. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2006, v. 101, № 3, p. 299–303.
11. Dohan D.M., Choukroun J., Diss A. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2006, v. 101, № 3, p. e51–e55.
12. Dunn M.G., Avasarala P.N. and Zawadsky J.P. Optimization of extruded collagen fibers for ACL reconstruction. J. Biomed. Mater. Res., 1993, v. 27, № 12, p. 1545–1552.
13. Fredriksson M.I., Gustafsson A.K., Bergstrom K.G. and Asman B.E. Constitutionally hyperreactive neutrophils in periodontitis. J. Periodontol., 2003, v. 74, № 2, p. 219–224.
14. Kaijzel E.L., Koolwijk P., Erck van M.G. et al. Molecular weight fibrinogen variants determine angiogenesis rate in a fibrin matrix in vitro and in vivo. J. Thromb. Haemost., 2006, v. 4, № 9, p. 1975–1981.
15. Kanzler M.H. Basic mechanisms in the healing cutaneous wound. J. Dermatol. Surg. Oncol., 1986, v. 12, № 11, p. 1156–1164.
16. Kellouche S., Mourah S., Bonnefoy A. et al. Platelets, thrombospondin-1 and human dermal fibroblasts cooperate for stimulation of endothelial cell tubulogenesis through VEGF and PAI-1 regulation. Exp. Cell Res., 2007, v. 313, № 3, p. 486–499.
17. Maiborodin I., Shevela A., Perrin T. et al. Experimental results of the fibrin clot use to accelerate the regeneration of damaged bone in the rat lower jaw. Surg. Sci., 2010, v. 1, № 1, p. 1–6.
18. Soffer E., Ouhayoun J.P. and Anagnostou F. Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 2003, v. 95, № 5, p. 521–528.
19. Wachem van P.B., Luyn van M.J., Olde Damink L.H. et al. Tissue regenerating capacity of carbodiimide-crosslinked dermal sheep collagen during repair of the abdominal wall. Int. J. Artif. Organs, 1994, v. 17, № 4, p. 230–239.

Поступила в редакцию 03.04.2013
Получена после доработки 16.08.2013

MORPHOLOGICAL TISSUE CHANGES AFTER THE IMPLANTATION OF A BIODEGRADABLE MATERIAL ON COLLAGEN BASIS

*I.V.Maiborodin, Ye.A.Beregovoy, A.I.Shevela,
I.V.Kuznetsova, M.I.Barannik, A.A.Manayev
and V.I.Maiborodina*

The objective of this study was to examine the peculiarities of tissue reactions during the degradation of “Collost” bioplastic material on the collagen basis with completely preserved fibrous structure, after its implantation into the bone tissue defect. The defect in bone tissue sized 1–2 mm × 3–5 mm was created in tibial condyle. The study was performed on 24 Wistar rats using light microscopic methods. The tissue reactions were studied at different time intervals (1, 2, 6 and 12 months) after the implantation of collagenic material. It was found that after the implantation, the material became impregnated with blood, and due to fibrin, densely adhered to the damaged tissues. Further, the cells were found to migrate along the blood clot into its depth from the surrounding tissues. These were primarily the fibroblasts which were located in a network of fibers and started to absorb collagen from a surrounding material and to synthesize new collagen. Gradually, the collagenic material became similar to a cell-containing network. The volume of the newly synthesized collagen increased, and after some time all the foreign material was absorbed by fibroblasts and replaced with connective tissue. After 1 year, a large “Collost” fragment was completely degraded and replaced by loose connective tissue. The implantation of a collagenic material did not stimulate the formation of a delimiting connective tissue capsule

Key words: collagenic material, implantation, degradation, connective tissue formation

The Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, RAS Siberian Branch, Novosibirsk