

16. Парахонский А.П. Оценка качества жизни больных артериальной гипертензией // *Фундаментальные исследования*. 2006. № 12. С. 33–34.
17. Сидоренкова Н.Б., Жгут О.Г., Манукян А.В. Фармакоэкономическое обоснование терапии артериальной гипертензии при наличии метаболического синдрома // *Ремедиум*. 2008. № 7. С. 31–34.
18. Сидоренкова Н.Б., Манукян А.В., Пронин С.П. и др. Фармакоэкономическая эффективность антагонистов кальция // *Ремедиум*. 2007. № 2. С. 26–27.
19. Сулейманов С.Ш., Гувва Т.Л., Кирпичникова Н.В. и др. Фармакоэкономические аспекты эффективности генериков эналаприла в лечении больных с артериальной гипертензией // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2005. № 4. С. 21–25.
20. Хаишева Л.А., Шлык С.В., Плещачев А.С., Линник А.С. Фармакоэкономический анализ лечения артериальной гипертензии методом «затраты–эффективность» // *Современные технологии в диагностике и лечении артериальной гипертензии: тез. конф. М., 2010*. С. 5–6.
21. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии // *Consilium medicum*. 2004. № 1. С. 20–23.

Поступила в редакцию 28.07.2011.

#### ESTIMATING EFFECTS OF MEDICAL TREATMENT ADHERENCE, LIFE QUALITY AND PATIENTS' EXPENDITURES FOR EFFICIENCY OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

M.S. Soboleva, E.V. Slobodenyuk

Far Eastern State Medical University (35 Muravyova-Amurskogo St. Khabarovsk 680000 Russian Federation)

*Summary* – The patient adherence to medical treatment remains a major problem in chronic disease management, for example in case of arterial hypertension. The latest medical investigations confirm that the regular arterial blood pressure monitoring results in the reduction of mortality stem from cardiovascular complications. The medical compliance can depend on both pharmacodynamics and pharmacokinetics of a drug, and on drug-induced changes in patient life quality. This parameter can vary from one age group to another. The price of the medication also determines the adherence to a certain antihypertensive drug. In selecting an optimal cost-effective drug, it is recommended to not only allow for the cost of achievement of a target level of arterial pressure but also potential expenditures for an additional therapy and risks for side effects.

**Key words:** arterial blood hypertension, antihypertensive medications, questionnaires, cost efficiency coefficient.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 2, p. 9–13.

УДК 57.089.67:547.458.88:547.962.9

## БИОСОВМЕСТИМЫЕ ДЕГРАДИРУЕМЫЕ МАТЕРИАЛЫ НА ОСНОВЕ ПЕКТИНОВ ДЛЯ ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ: МЕСТНАЯ РЕАКЦИЯ ТКАНЕЙ ПРИ ПОДКОЖНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

А.В. Щерблыкина, П.В. Мищенко, В.В. Кумейко

Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН (690041, г. Владивосток, ул. Пальчевского, 17), Школа биомедицины Дальневосточного федерального университета (690950, г. Владивосток, ул. Суханова, 8)

**Ключевые слова:** имплантаты, матрикс, пектин, коллаген.

Представлены результаты гистологического исследования местной реакции тканей при подкожной имплантации биополимерных матриксных материалов на основе модифицированного пектина и коллагенов различных типов. Показано, что материалы не вызывают острой воспалительной реакции и отторжения. Вокруг имплантатов формируется рыхлая соединительно-тканная капсула, которая постепенно уменьшается со временем и полностью исчезает через 3 месяца в случае имплантации полисахаридного матрикса. Наблюдается активная инфильтрация имплантатов клетками и васкуляризация. Материалы подвергаются медленной биодеградации. Композиционный матрикс, состоящий из цитрусового пектина со степенью этерификации 30%, коллагена I типа и препарата NC1-гексамеров коллагена IV типа, частично сохраняется в области имплантации даже через 3 месяца, в то время как коллагеновый матрикс не обнаруживается в области имплантации через 1 месяц. Полученные данные закладывают основу для создания новых медленно деградируемых биоматериалов для тканевой инженерии.

Имплантаты из инертных материалов могут устранить только физические и механические недостатки поврежденных тканей. Целью тканевой инженерии является восстановление биологических функций, то есть регенерация ткани, а не только замещение ее синтетическим материалом. Одним из этапов создания тканеинженерного

имплантата является разработка функционального носителя для клеток (матрицы) на основе биосовместимых материалов. Материалы и имплантаты временного действия, восполнив дефект органа или поврежденной ткани в живом организме и оказав при этом лечебный эффект, должны в определенные сроки подвергнуться биодеградации с одновременным замещением новыми тканевыми структурами. Следовательно, деградация материала и восстановление дефекта ткани должны протекать с согласованными скоростями.

Одним из востребованных направлений тканевой инженерии является реконструктивная терапия повреждений и травм центральной нервной системы, ограниченный регенераторный потенциал которой не позволяет самостоятельно восстановиться утраченным структурам. В ранее опубликованном обзоре мы провели анализ материалов на основе природных и синтетических полимеров, применение которых в качестве матриксных имплантатов может способствовать восстановлению целостности мозга [1]. Выводом стало утверждение о том, что только композиционные материалы на основе природных полисахаридов и белков могут в полной мере имитировать структуру и функции внеклеточного матрикса нервной системы. Такие материалы обладают адгезионными сайтами

Кумейко Вадим Владимирович – канд. биол. наук, доцент, н.с. лаборатории фармакологии ИБМ ДВО РАН, зав. лабораторией биомедицинских клеточных технологий ШБ ДВФУ, e-mail: vkumeiko@yandex.ru

и специфическими сигнальными молекулами за счет белковых компонентов. Полисахаридный компонент формирует основное высокогидрофильное вещество матрикса. Применение растительных полисахаридов, кроме того, позволяет получить медленно деградируемые материалы, которые могут длительно сохраняться в организме, что особенно важно для медленно регенерирующей нервной системы.

Некоторые природные полисахариды уже давно исследуются в качестве матрикса для культивирования клеток и основы имплантируемых конструкций [14]. К ним относятся агароза, альгинаты, хитозан. Мы предлагаем использовать в качестве основного компонента композиционного матриксного материала цитрусовый пектин, модифицированный по степени этерификации, полученный в лаборатории фармакологии Института биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН. Такой полисахарид способен к формированию гидрогеля при физиологической концентрации хлорида кальция – от 4 до 8 мМ, что позволяет использовать его как основу гидрогелевых имплантатов.

Целью данной работы являлся анализ местной реакции тканей при подкожной имплантации биополимерных матриксных материалов на основе пектинов и белков животного происхождения крысам на срок до трех месяцев.

**Материалы и методы.** Модифицированный пектин со степенью этерификации 30 % получали методом щелочной деэтерификации из высокоэтерифицированного цитрусового пектина со степенью этерификации 60,2 % (Copenhagen Pectin A/S, Lille Skensved). Коллаген I типа получали их сухожилий крысиных хвостов согласно методике, предусматривающей солюбилизацию материала в 0,03 М уксусной кислоте и селективное осаждение хлоридом натрия целевого вещества [13]. Коллаген IV типа выделяли из мускульных куриных желудков в виде NC1-гексамеров – фрагментов полимерной сети коллагена IV, полученных в результате обработки трипсином [12].

Матриксные материалы в форме гидрогелей готовили в стерильных чашках Петри (диаметр 35 мм). Все компоненты предварительно стерилизовали. Растворы пектина и неорганических солей стерилизовали автоклавированием при 0,5 атм., 30 мин. Раствор коллагена I типа стерилизовали диализом против 0,03 М уксусной кислоты с 0,5 % хлороформом с последующим интенсивным диализом против стерильного раствора 0,03 М уксусной кислоты. Раствор коллагена IV типа стерилизовали фильтрованием (диаметр пор фильтра 0,22 мкм).

Были изготовлены два типа имплантатов: полисахаридный матрикс, содержащий модифицированный пектин, и композиционный матрикс, содержащий модифицированный пектин, коллаген I и коллаген IV (табл.). В стерильных чашках Петри получали гели толщиной 3 мм. При помощи металлического пробойника нарезали диски диаметром 5 мм. В качестве дополнительного препарата сравнения использовали коллагеновую гемостатическую губку (ОАО «Белкозин»).

Таблица

Состав матриксных материалов

Тип матрикса	Пектин, мг/мл	Коллаген I, мг/мл	Коллаген IV, мкг/мл
Полисахаридный	15	0	0
Композиционный	15	0,5	50

В эксперименте использовали белых крыс-самок линии Wistar массой около 250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария. Животных вводили в наркоз внутримышечным введением смеси золетила (2 мг/кг) и ксилазина (4 мг/кг). На спине выстригали шерсть и обрабатывали операционное поле раствором йода на 70 % спирте. Разрезали кожу парамедиально и тупым разделением тканей формировали карманы. В каждый карман помещали по одному имплантату. Каждому животному имплантировали 4 образца одного типа (по три крысы на каждый тип матрикса). Кожу ушивали шелком. Рану повторно обрабатывали спиртовым раствором и тетрациклином. Сразу после операции и в последующие 3 дня подкожно вводили профилактическую дозу антибиотика (цефтриаксон, 40 мг/г).

Животных выводили из эксперимента глубоким эфирным наркозом через 10 дней, 1 и 3 месяца. Извлеченные имплантаты фиксировали в 4 % параформальдегиде, приготовленном на фосфатном буфере, в течение суток. Образцы отмывали фосфатным буфером и переводили в абсолютный этанол через серию водных растворов этанола. Заливали в парафин по стандартной методике. Поперечные срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

**Результаты исследования.** Через 10 дней после имплантации были выявлены существенные различия в морфологии имплантатов полисахаридного и композиционного матрикса. Полисахаридный матрикс деградировал в значительной степени, в него проникли клетки, которые формировали новую ткань, окружавшую остатки матрикса. Имплантат окружала капсула толщиной  $99 \pm 18$  мкм (рис. 1), состоявшая из фибробластов и коллагеновых волокон (рис. 2, а). В слое фибробластов выявлялись многочисленные сосуды. Они служили источником макрофагов, заселявших

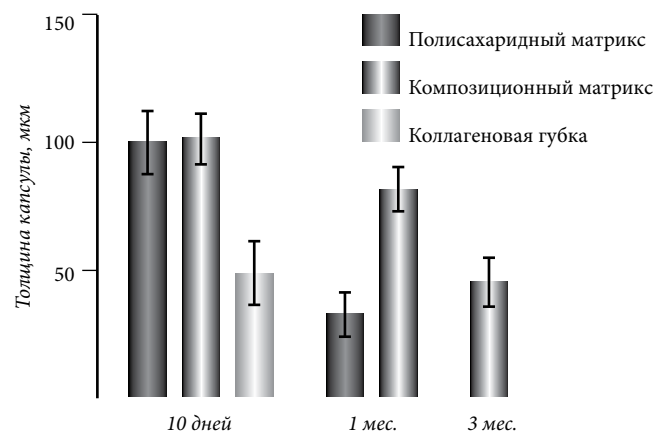


Рис. 1. Толщина фиброзной капсулы вокруг имплантатов.

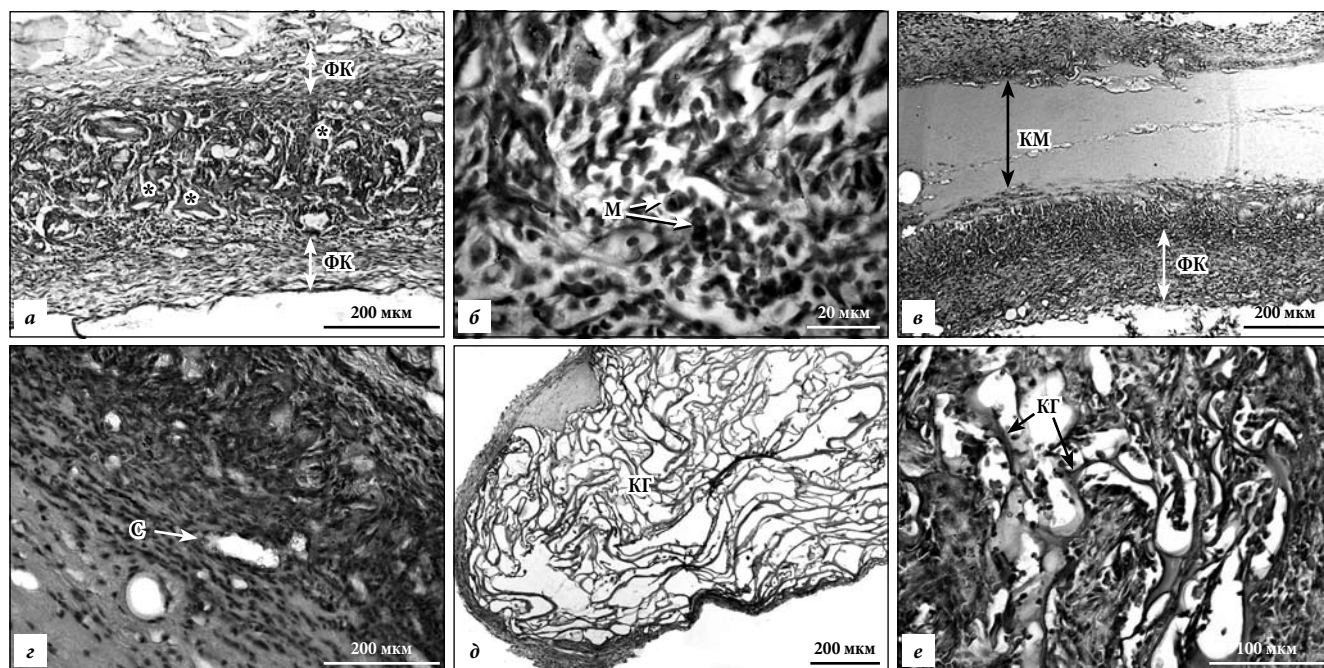


Рис. 2. Строение гликополимерного (а, б), композиционного матрикса (в, г) и коллагеновой губки (д, е) через 10 дней после имплантации:

КГ – коллагеновая губка, КМ – композиционный матрикс, М – макрофаги, ФК – фиброзная капсула, С – сосуды. «Звездочки» указывают на фрагменты гликополимерного матрикса (а, б). Окр. гематоксилином и эозином.

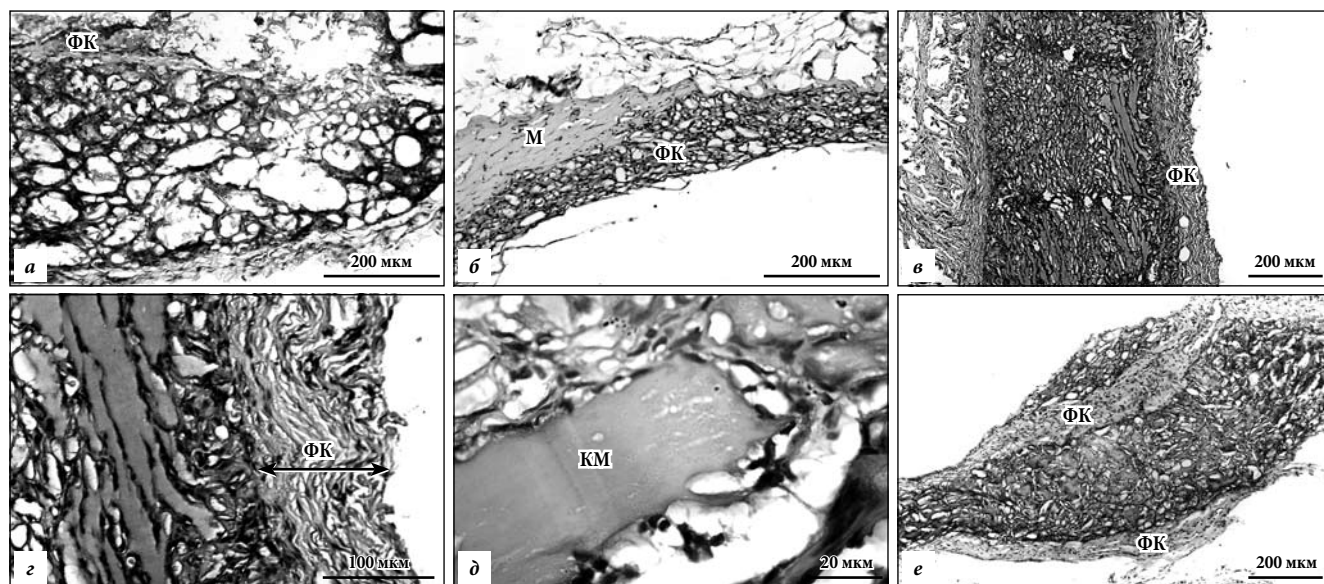


Рис. 3. Строение гликополимерного (а, б), композиционного (в–е) матрикса через 1 (а, в, г) и 3 (б, д, е) мес после имплантации: КМ – композиционный матрикс, М – мышцы, ФК – фиброзная капсула. Окр. гематоксилином и эозином.

имплантат (рис. 2, б). Имплантированный матрикс, будучи иммунологически инертным, не вызывал существенной воспалительной реакции: выявлялись единичные лимфоциты, нейтрофилы не обнаруживались. Очевидно, воспалительная реакция на собственно процесс имплантации к этому сроку уже завершалась.

Композиционный матрикс через 10 дней деградировал в гораздо меньшей степени (рис. 2, в): сохранялась значительная часть имплантированного материала. Отчетливо выделялась центральная часть имплантата, не заселенная клетками. На периферии регистрировалась активная инфильтрация фибробластами и

макрофагами. Клетки заселяли имплантат не хаотично, а как бы проникали в него друг за другом, образуя цепочки, параллельные краю инородного тела. Имплантат окружала рыхлая фиброзная капсула толщиной  $104 \pm 10$  мкм. Наблюдалась активная васкуляризация не только соединительной ткани, окружавшей имплантат, но и самого матрикса (рис. 2, г).

Через 1 месяц полисахаридный матрикс в значительной степени был резорбирован и замещен собственными тканями реципиента. Сформировавшаяся в области имплантации ткань приобретала сетчатый вид (рис. 3, а). Ячейки этой сетки местами сливались в

кистозные полости, выстланные фиброцитами. Внутри полостей иногда присутствовали фибробласты – отростчатые клетки со слабоокрашенной цитоплазмой, округлым или неправильной формы ядром. Маленькие полости фибробласты заполняли целиком, в больших располагались по периферии. Толщина капсулы вокруг имплантата уменьшилась до  $32 \pm 12$  мкм. Через 3 месяца размер ремоделированной зоны имплантации продолжал уменьшаться, при этом сохраняя ту же морфологию, что и на сроке 1 месяц (рис. 3, б). Фиброзная капсула, окружавшая имплантат, полностью исчезла.

В композиционном имплантате через 1 месяц количество клеток увеличивалось, они равномерно заселяли матрикс (рис. 3, в, г). Матрикс медленно деградировал, через 3 месяца его объем в области имплантации сокращался, но все еще оставался существенным (рис. 3, д). Фибробласты, заселявшие матрикс, ремоделировали имплантированный материал, изменяя его морфологию, в результате чего ткань, формирующаяся на месте имплантата, приобретала сетчатый вид (рис. 3, е). Толщина фиброзной капсулы, окружавшей имплантат, уменьшалась до  $47 \pm 22$  мкм (рис. 1).

Коллагеновая губка, имплантированная подкожно, резорбировалась в течение 2–4 недель – через 1 месяц ее фрагменты в области имплантации не выявлялись. На сроке 10 дней регистрировалась инфильтрация губки воспалительными клетками и фибробластами. Этот процесс протекал неравномерно. В 28 % случаев на раннем сроке губка была обильно инфильтрирована клетками, в остальных наблюдениях инфильтрация отсутствовала, материал был окружен плотной фиброзной капсулой толщиной  $48 \pm 12$  мкм (рис. 1, рис. 2, д, е).

**Обсуждение полученных данных.** Регенерация нервной системы происходит достаточно медленно. Следовательно, матрикс, имплантируемый в область дефекта нервной ткани, должен обладать малой скоростью деградации, соизмеримой со скоростью регенерации. Такой матрикс будет постепенно замещаться на собственные ткани реципиента. Если деградация происходит слишком быстро, в области травмы формируется рубец, непреодолимый для регенерирующих аксонов. Если же матрикс деградирует медленно или вовсе не деградирует, это приведет к компрессионным деформациям (сдавливанию тканей). Кроме того, из-за присутствия инородного тела в организме повысится риск возникновения опухолей и воспалительных реакций.

Какова должна быть оптимальная скорость деградации матрикса, имплантируемого в мозг в качестве консолидирующего субстрата? Исследователи сходятся во мнении, что скорость деградации должна измеряться в месяцах [6]. В противном случае быстро деградирующие материалы не будут способны выполнить функцию консолидирующего субстрата для регенерации нервной ткани. Проведенные нами исследования показали, что скорость биодеградации композиционного матриксного материала находится как раз в этих пределах. На сроке 3 месяца материал все еще сохраняется в области подкожной имплантации.

Природные полимеры быстро разрушаются в организме животных. Например, хитозан деградирует в течение 60 суток примерно на 80 %, при этом за первые 12 суток на 50 % [5]. Матрикс, состоящий из гиалуроновой кислоты (2 %) и метилцеллюлозы (7 %), введенный под оболочки спинного мозга, полностью разлагается в течение 28 дней [3]. Гиалуроновая кислота давно исследуется в качестве основы для разнообразных биополимерных и тканеинженерных конструкций. Однако ее главным недостатком является быстрая деградация из-за присутствия в организме животных специфических ферментов. Для придания стабильности полисахарид модифицируют, ковалентно присоединяя метакрилат или дигидразид адипиновой кислоты. Гели, состоящие только из гиалуроновой кислоты, полностью деградируют при подкожной имплантации уже через 2 недели [4]. Модифицированные материалы деградируют лишь частично на сроке 30 дней.

Белки животного происхождения также быстро резорбируются в организме за счет действия протеолитических ферментов. Коллагеновые мембраны, например, имплантированные подкожно макакам, деградировали на сроках от 4 до 28 дней. В одной из ранних работ, посвященных разработке консолидирующего матрикса для терапии спинальной травмы, в область дефекта спинного мозга внедряли коллагеновый гель [8]. В течение от 4 до 8 недель коллагеновый матрикс изменял процесс репарации спинного мозга. Плотный соединительно-тканый рубец, в норме формирующийся при повреждении спинного мозга, в присутствии коллагенового имплантата трансформировался в рыхлый, хорошо васкуляризированный матрикс, служивший матрицей для регенерирующих аксонов. К сожалению, через 2 месяца после имплантации (как раз в то время, когда в матрикс проникали регенерирующие отростки нервных клеток) наблюдали дезорганизацию имплантата за счет массивной инфильтрации эндогенно синтезированной соединительной ткани. Имплантированный коллагеновый матрикс денатурировал за счет образования мощных агрегатов новосинтезированного коллагена.

Композиционный матрикс, разработанный нами, представляет собой один из вариантов модификации коллагенового имплантата. Введение углеводного компонента в состав матрикса, очевидно, способствовало снижению скорости его деградации. Подробные механизмы деградации такого композиционного материала требуют дальнейших исследований. Однако существуют данные, доказывающие, что в присутствии гиалуроновой кислоты замедляется деградация коллагеновых волокон как *in vitro*, так и *in vivo*. В искусственно синтезированном матриксе волокна коллагена II типа, покрытые гиалуроновой кислотой («пришитой» при помощи диметиламинопропил карбодиимида), более устойчивы к коллагеназе, а клетки, культивируемые в таком матриксе, лучше пролиферируют, чем в коллагеновом геле [2]. В естественных условиях гиалуроновая кислота ингибирует интерлейкин-1 опосредованную активацию

металлопротеиназа, разрушающих коллаген [15]. Так как применяемые нами препараты модифицированных полисахаридов являются растительными аналогами гиалуроновой кислоты, то возможен подобный механизм ингибирования процесса деградации. Другой аспект деградации растительных полисахаридов в организме заключается в отсутствии специфических ферментов для их расщепления, что также способствует сохранению имплантата в течение более длительного срока.

Неожиданным оказалось то, что материал, состоящий только из модифицированного пектина, деградировал в достаточно короткие сроки, хотя именно ему была предназначена роль компонента, замедляющего сроки деградации. Скорее всего, быстрая деструкция полисахаридного матрикса обусловлена его слабыми реологическими свойствами, которые требуют дальнейшего изучения. Коллаген I типа мы вводили в состав матрикса в достаточно низкой концентрации (0,5 мг/мл). Такие гели также обладают слабыми механическими свойствами, быстро сокращаются при культивировании на них фибробластов и даже при простом механическом воздействии [9]. Композиционный матрикс обладает оптимальными химическими и реологическими свойствами для успешной, но при этом достаточно медленной инфильтрации материала клетками и васкуляризации.

Мы впервые применили пектины как основу композиционных биоматериалов и изучили местную реакцию тканей при их подкожной имплантации. Пектины давно являются объектом пристального внимания в связи с возможностью их применения в медицине в качестве энтеросорбентов, систем адресной доставки лекарств [7, 11]. Есть данные об их использовании и в области тканевой инженерии для создания биополимерно-клеточных конструкций, имитирующих костную ткань [10]. Клетки MC3T3-E1 – преостеобласты, иммобилизованные внутри капсул на основе низкоэтерифицированного пектина, сохраняли жизнеспособность в течение 29 дней. Они оставались округлыми и слабо адгезировали. Модификация пектина ковалентным присоединением аминокислотной последовательности RGD стимулировала адгезию и остеогенную дифференцировку клеток. В данной работе мы показали, что композиционные материалы на основе модифицированного пектина со степенью этерификации 30% и препаратов коллагена I и IV типов являются биосовместимыми на тканевом уровне, не вызывают острой воспалительной реакции и сохраняются в области подкожной имплантации на сроках до 3 месяцев и более. Полученные данные закладывают основу для создания новых медленно деградируемых биоматериалов для тканевой инженерии.

**Работа поддержана государственным контрактом с Минобрнауки РФ № 16.512.11.2178.**

#### Литература

1. Хотимченко Ю.С., Щерблякина А.В., Кумейко В.В. Биосовместимые матриксные имплантаты на основе природных и синтетических полимеров как перспективные средства для терапии дегенеративных и посттравматических заболеваний центральной нервной системы // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 2. С. 92–98.

- Chen Y.G., Lee M.W., Tu Y.H. et al. Surface coupling of long-chain hyaluronan to the fibrils of reconstituted type II collagen // *Artificial Cells, Blood Substitutes and Biotechnology*. 2009. Vol. 37. P. 222–226.
- Gupta D., Tator C., Shoichet M. Fast-gelling injectable blend of hyaluronan and methylcellulose for intrathecal, localized delivery to the injured spinal cord // *Biomaterials*. 2006. Vol. 27. P. 2370–2379.
- Hahn S.K., Park J.K., Tomimatsu T., Shimoboji T. Synthesis and degradation test of hyaluronic acid hydrogels // *International Journal of Biological Macromolecules*. Vol. 40. 2007. P. 374–380.
- Han H.D., Nam D.E., Seo D.H. et al. Preparation and biodegradation of thermosensitive chitosan hydrogel as a function of pH and temperature // *Macromolecular Research*. 2004. Vol. 12, No. 5. P. 507–511.
- Hill C., Beattie M., Bresnahan J. Degeneration and sprouting of identified descending supraspinal axons after contusive spinal cord injury in the rat // *Exp. Neurol.* 2001. Vol. 171. P. 153–169.
- Liu L.S., Won Y.J., Cooke P.H. et al. Pectin/poly(lactide-co-glycolide) composite matrices for biomedical applications // *Biomaterials*. 2004. Vol. 25. P. 3201–3210.
- Marchand R., Woerly S. Transected spinal cords grafted with in situ self-assembled collagen matrices // *Neuroscience*. 1990. Vol. 36. №1. P. 45–60.
- McPherson J.M., Sawamura S., Armstrong R. An examination of the biologic response to injectable, glutaraldehyde cross-linked collagen implants // *J. Biomed. Mat. Res.* 1986. Vol. 20, №1. P. 93–107.
- Munarin F., Guerreiro S.G., Grellier M.A. et al. Pectin-based injectable biomaterials for bone tissue engineering // *Biomacromolecules*. 2011.
- Munarin F., Tanzi M.C., Petrini P. Advances in biomedical applications of pectin gels // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2012. Vol. 51. P. 681–689.
- Perris R., Syfrig J., Paulsson M., Bronnerfraser M. Molecular mechanisms of neural crest cell attachment and migration on type-I and type-IV collagen // *Journal of Cell Science*. 1993. Vol. 106. P. 1357–1368.
- Price P.J. Preparation and use of rat tail collagen // *Methods in cell science*. 1975. Vol. 1, No. 1. P. 43–44.
- Straley K.S., Foo C.W.P., Heilshorn S.C. Biomaterial design strategies for the treatment of spinal cord injuries // *Journal of neurotrauma*. 2010. Vol. 27. P. 1–19.
- Surazynski A., Milytk W., Czarnomysy R. et al. Hyaluronic acid abrogates nitric oxide-dependent stimulation of collagen degradation in cultured human chondrocytes // *Pharmacological Research*. 2009. Vol. 60. P. 46–49.

Поступила в редакцию 28.12.2012.

#### PECTIN-BASED BIOCOMPATIBLE DEGRADABLE MATERIALS FOR TISSUE ENGINEERING: LOCAL TISSUE REACTION AFTER SUBCUTANEOUS IMPLANTATION.

A. V. Shchelykina, P. V. Mishchenko, V. V. Kumeiko

A. V. Zhirmunsky Institute of Marine Biology (17 Palchevskogo

St. Vladivostok 690041 Russian Federation), Far Eastern Federal

University (8 Sukanova St. Vladivostok 690950 Russian Federation)

**Summary** – The paper presents the results of histological evaluation of local tissue reaction after subcutaneous implantation of biopolymer matrix materials made of modified pectin and collagens of various types. No acute inflammation or rejection were produced. Loose fibrous capsule was formed around the implants. The capsule decreased and disappeared three months after polysaccharide matrix implantation. Cells and blood vessels infiltrated the implants. Matrix slowly degraded. Composite matrix made of citrus modified pectin (with the degree of esterification 30%), collagen I and NC1-hexamer of collagen IV was partially preserved three months after the subcutaneous implantation while collagen sponge was fully resorbed during one month. The data lay the foundation for the elaboration of new slowly degradable biomaterials for tissue engineering.

**Key words:** implants, matrix, pectin, collagen.

Pacific Medical Journal, 2013, No. 2, p. 13–17.