

М.О. Туркевич  
О.О. Туркевич  
Ю.О. Поспішіль

Львівський національний  
медичний університет імені  
Данила Галицького




Надійшла: 07.08.2019

Прийнята: 14.09.2019

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.3.126-132>

УДК: 611.77.018.2:615.262-02:616.585-002-036.82

## ПОРІВНЯЛЬНА МОРФОЛОГІЯ РЕГЕНЕРАТОРНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ШКІРІ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ПЕПТИДНИХ АКТИВАТОРІВ ТА ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ

Turkevich M.O.  ✉, Turkevich O.O. , Pospishil Yu.O.  Comparative morphology of regenerative inflammatory processes in the skin using peptide activators and preparations based on hyaluronic acid. Danylo Halytsky National Medical University of Lviv, Lviv, Ukraine


**ABSTRACT. Background.** The rapid development of innovative technologies, particularly in the medicine, requires a continuous update of the arsenal of knowledge and understanding of processes in connection with the introduction of new techniques. Angiogenesis is an extremely important process for the formation of regenerate, since it is the growth of new microvessels that accompanies the migration of cells of the fibroblast row to the site of alteration and provides their metabolic needs. If angiogenesis is stimulated in insufficient amounts, migration of fibroblasts, as well as the processes of regeneration slows down or even stops. The **objective** of the study was to explore and compare the morphological changes that occur in the dermis at different chronological stages when using peptide activators and preparations based on hyaluronic acid. **Methods.** The research was conducted on the basis of Danylo Halytsky Lviv National Medical University. For the experiment, 30 adult white rats, 150-180 g were used, which were divided into 3 groups of 10 rats, one of which was administered a peptide activator drug, the other 10 rats were given a hyaluronic acid-based drug, another 10 - control group, which was injected with an isotonic solution of 0.9% NaCl. The rats were removed from the experiment on days 14, 28, and 42 of the study by overdose of diethyl ether, followed by resection of the skin flap from the injection site. Subsequently, hematoxylin-eosin staining, histochemical technique by Malory and immunohistochemical staining using CD34 antibody was performed. **Results.** It was found that on 42 day of the experiment, there was a slight setback in both cases after a rapid increase in connective tissue volume, in particular collagen at the injection sites. However, angiogenesis stimulated by peptide activators was more active and persistent than in rats administered a hyaluronic acid-based preparation. **Conclusion.** In the future, it is planned to continue the study of morphological changes in the skin on day 56 in order to confirm the results obtained in the previous stages.


**Key words:** peptide activator, preparation based on hyaluronic acid, collagen, angiogenesis, collagenogenesis, fibroblasts.

### Citation:

Turkevich MO, Turkevich OO, Pospishil YuO. [Comparative morphology of regenerative inflammatory processes in the skin using peptide activators and preparations based on hyaluronic acid]. Morphologia. 2019;13(3):126-32. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.3.126-132>

 Turkevich M.O. 0000-0002-7934-9074

 Turkevich O.O. 0000-0002-7926-8493

 Pospishil Yu.O. 0000-0003-4771-963X

✉ [martaturkevych0611@gmail.com](mailto:martaturkevych0611@gmail.com)

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

### Вступ

Стрімкий розвиток інноваційних технологій, зокрема, в медичній галузі, вимагає безперервного оновлення арсеналу знань та розуміння процесів у зв'язку із впровадженням нових методик. Не виключенням є і естетична дерматологія, що змінилась докорінно за останні десятиріччя. Одним із її ключових завдань є нівелювання

візуальних та структурних змін в шкірі внаслідок процесів старіння.

Зміни, що відбуваються у шкірі з віком, виникають внаслідок незворотнього генетично запрограмованого процесу. При цьому відбувається потовщення рогового і витончення інших шарів шкіри, зменшується кількість продукованої гіалуронової кислоти. В результаті

цих змін шкіра втрачає еластичність і утворюються глибокі зморшки[1-3].

Старіння шкіри, обумовлене внутрішніми факторами, супроводжується різними гістологічними змінами у всіх її шарах, зокрема, зниженням кількості фібробластів та судин в шкірі, виснаження, фрагментація та зникнення еластичних волокон. Внутрішні чинники старіння призводять до функціональних змін шкіри: зменшення вироблення колагену I і III типів та зниження швидкості регенерації [4,5].

Оскільки колагенові волокна є основним каркасним елементом дерми, зміни, що відбуваються з ними, вимагають більш детального вивчення. Перспектива глибокого аналізу і розуміння процесів стимуляції колагено- та ангиогенезу та їх біодеградації може мати суттєвий вплив на розробку нових методів вікової і лікувальної корекції.

Ангиогенез – це вкрай важливий процес для утворення регенерату, оскільки саме ріст нових мікросудин супроводжує міграцію кліток фібробластного ряду в ділянку альтерації і забезпечує їх метаболічні потреби. Якщо ж ангиогенез стимульований в недостатній кількості, то міграція фібробластів, як і процеси регенерації сповільнюються чи навіть зупиняються [6-10].

#### **Мета**

Метою дослідження було вивчення та порівняльна характеристика морфологічних змін, що виникають у дермі на різних хронологічних етапах при використанні пептидних активаторів та препаратів на основі гіалуронової кислоти (ПГК).

#### **Матеріали та методи**

Дослідження проводилось на базі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Для дослідів використовувались 30 статевозрілих білих щурів-самців масою 150-180 г, які було розподілено на 3 групи по 10 щурів, одній з яких вводився препарат, що містив пептидний активатор, іншим 10 щурам – ПГК, ще 10 – контрольна група, яким вводився ізотонічний розчин 0,9% NaCl. Щури виводились з експерименту на 14-й, 28-й та 42-й день дослідження шляхом передозування діетилового ефіру, після чого проводилась резекція шкірного лоскута з ділянки введення препаратів. В подальшому виконувалось фарбування гематоксилін-еозином, гістохімічне фарбування за Малорі та імуногістохімічне дослідження з використанням антитіла CD34.

Експериментальні тварини утримувались згідно з стандартними санітарними нормами в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Під час роботи з тваринами керувались «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001), узгодженими з вимо-

гами «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), Законом України № 3447 – IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження», Гельсінською декларацією про гуманне ставлення до тварин.

#### **Результати та їх обговорення**

Будова шкіри щурів контрольної групи мала наступну морфологічну картину. Стратифікація клітин базального шару збережена, клітини мономорфні, мітотична активність низька, мітози типові. Окремі клітини містять коричневий пігмент. Шипуватий шар епідермісу значно витончений, представлений одним рядом високих полігональних клітин. Зернистий шар фактично не диференціюється, подекуди визначаються поодинокі ромбовидні клітини, в цитоплазмі яких присутні базofilні включення. Блискучий шар епідермісу відсутній. Роговий шар дещо витончений, складається із повністю кератинізованих витончених та безядерних клітин.

В дермі диференціюються мультифокальні скупчення потових та сальних залоз, значна кількість волосяних фолікулів.

Сосочковий шар дерми фактично відсутній, що відповідає нормальній будові шкіри щура. Основна маса дерми представлена сітчастим шаром, що сформований із грубоволокнистих рожевих сполучнотканинних волокон, що формують пучки. Глибше розташований прошарок підшкірної жирової клітковини та поперечно посмугований м'яз типової гістобудови, під яким розміщується незначна кількість сполучнотканинних волокон та поодинокі дрібні судини.

На 14-й день експерименту морфологічна картина досліджуваних біоптатів з використанням пептидного активатора виглядала наступним чином: зміни спостерігались лише в підшкірній жировій клітковині, які полягали в наявності мононуклеарного запального інфільтрату, поодиноких тканинних гістіоцитів, підвищену кількість фібробластів в порівнянні з контролем, вираженого інтерстиційного набряку із розпушенням сполучнотканинних волокон, а також в 5 з 10 випадків зберігалась наявність введеного препарату у вигляді дифузної розташованої гомогенної субстанції. У більшості біоптатів також визначались початкові прояви ангиогенезу у місці введення препарату, що проявлялись утворенням судин капілярного типу (рис. 1).

Морфологічна картина досліджуваних біоптатів з використанням ПГК показала, що зміни спостерігались лише в підшкірній жировій клітковині. Визначалась наявність мононуклеарного запального інфільтрату, поодиноких тканинних гістіоцитів, більша кількість фібробластів в порівнянні з контролем; інтерстиційний набряк із розпушенням сполуч-

нотканинних волокон. У більшості біопатів вогнищево визначались судини капілярного типу, однак їх кількість незначна (рис. 2).

Гістохімічне фарбування за Малорі препаратів із пептидним активатором дало змогу виявити, що за якісним складом переважають колагенові волокна; кількість еластичних волокон незначна (рис. 3).

Імуногістохімічне фарбування з використанням антитіла CD34 дало змогу виявити виражений ангіогенез у місці ін'єкції із формуванням судин капілярного типу, а також поодиноких артеріол та венул (рис. 4).

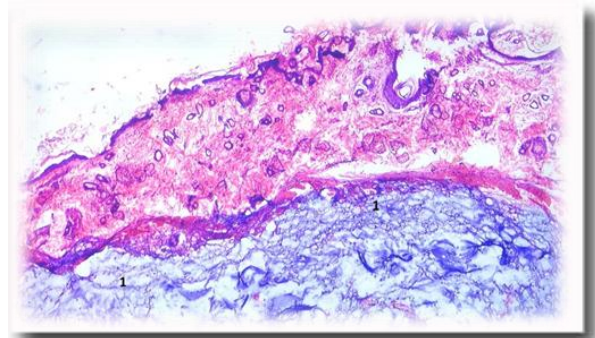


Рис. 1. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні пептидного активатора, 14-й день. 1 – місця накопичення препарату. Фарбування гематоксилином і еозином.  $\times 40$ .

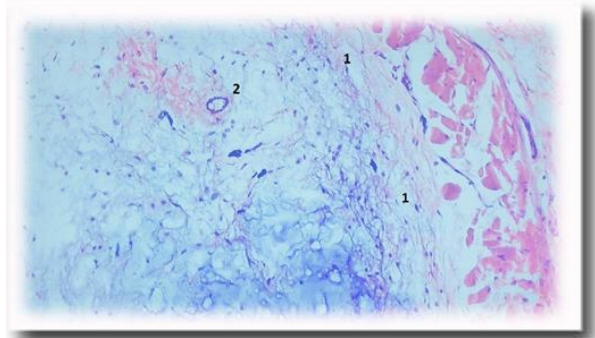


Рис. 2. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні ПГК, 14-й день. 1 – місця накопичення препарату, 2 – судина капілярного типу. Фарбування гематоксилином і еозином.  $\times 100$ .

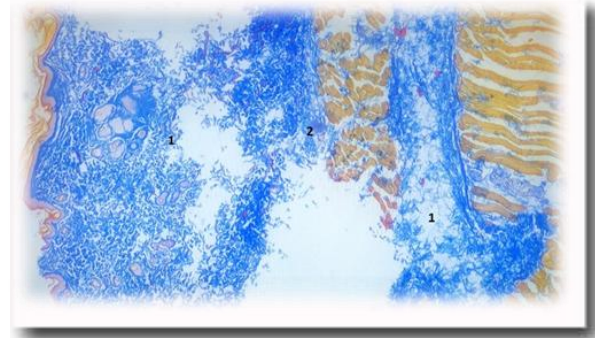


Рис. 3. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні пептидного активатора, 14-й день. 1 – місця накопичення препарату; 2 – колагенові волокна. Фарбування за Малорі.  $\times 40$ .

При використанні ПГК також визначалось переважання колагенових волокон над еластичними, однак, при кількісному співставленні можна констатувати їх більшу наявність в досліджуваних біоптатах із пептидним активатором (рис. 5).

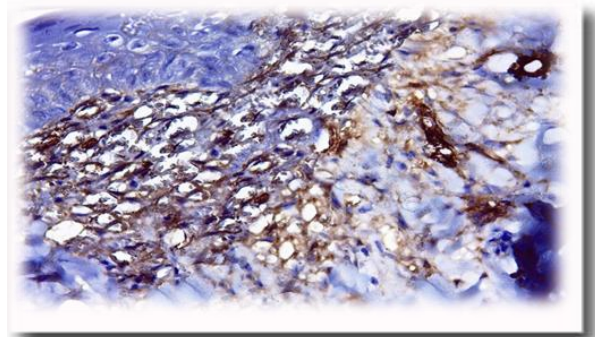


Рис. 4. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні пептидного активатора, 14-й день. Імуногістохімічне фарбування CD34.  $\times 100$ .

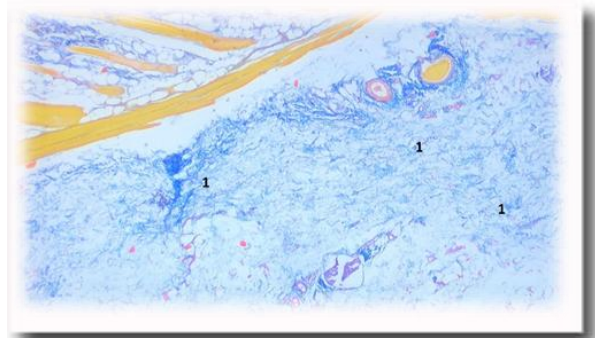


Рис. 5. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні ПГК 14-й день. 1 – місця накопичення препарату; 2 – колагенові волокна. Фарбування за Малорі.  $\times 40$ .

В місці введення препарату при імуногістохімічному фарбуванні знайдено поодинокі судини капілярного типу (до 8 в одному полі зору). В інших ділянках гістологічного препарату кількість судин не перевищує 2-3 на одне поле зору (рис. 6).

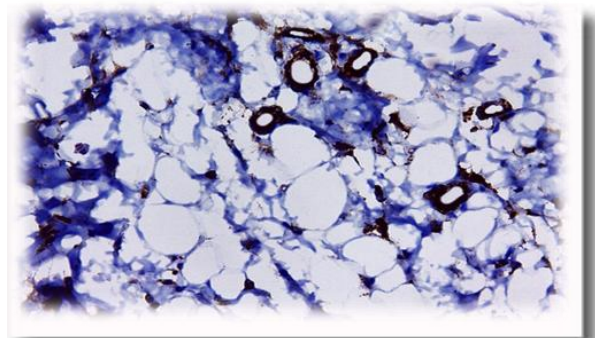


Рис. 6. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні ПГК, 14-й день. Імуногістохімічне фарбування CD34.  $\times 100$ .

На 28-й день, при вивченні біопатів шкіри, зокрема, ділянок введення пептидного активатора в підшкірну зону, було виявлено помірну целюлярність, що формувалась з фіброblastів та мононуклеарної інфільтрації (лімфоцити та в домінуючій більшості макрофаги). Навколо областей скупчення препарату спостерігався незначний інтерстиційний набряк, а також сформовані тяжі судин капілярного типу, артеріол та венул, що були розташовані в проліферуючій сполучній тканині. Кількість еластичних та колагенових волокон в даній ділянці була більшою, ніж в інтактних ділянках дерми (рис. 7).

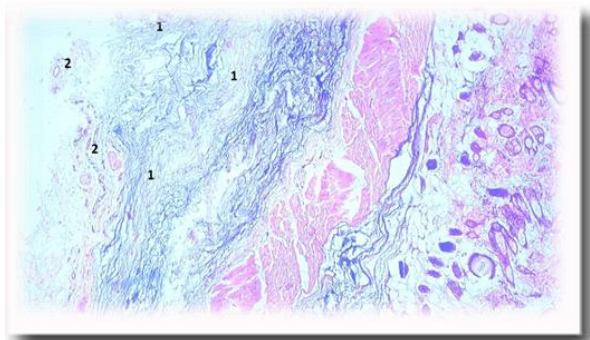


Рис. 7. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні пептидного активатора, 28-й. 1 – місця накопичення препарату; 2 – судинний компонент. Фарбування гематоксиліном і еозином.  $\times 40$ .

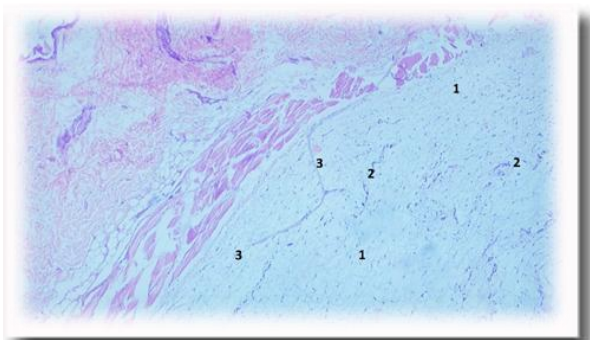


Рис. 8. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні ПГК, 28-й день. 1 – місця накопичення препарату, 2 – судини капілярного типу, 3 – інтерстиційний набряк. Фарбування гематоксиліном і еозином.  $\times 100$ .

При використанні ПГК спостерігалась дещо більша кількість сполучнотканинних волокон, в порівнянні з попереднім етапом, наявний помірний інтерстиційний набряк. Сполучна тканина розпушена. Кількість судин залишалась на попередньому рівні, їх якісний склад не змінився.

При гістохімічному фарбуванні за Малорі для визначення якісного складу сполучної тканини у препараті з пептидним активатором виявлено значну кількість колагенових волокон у місці ін'єкції, їх об'єм залишався сталим у порівнянні із 2 тижнем (рис. 9).

У препаратах, де застосовувався ПГК, об'єм колагену у порівнянні із попереднім етапом дослідження (14-й день) зменшився. Однак, його кількість у місці ін'єкції була все ж більшою, аніж у ділянках, де препарат не вводився (рис. 10).

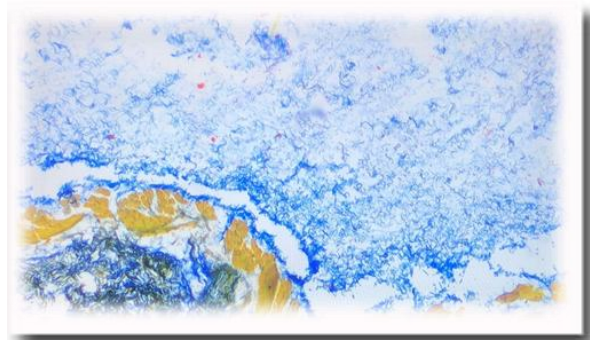


Рис. 9. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні пептидного активатора, 28-й день. Фарбування за Малорі.  $\times 40$ .

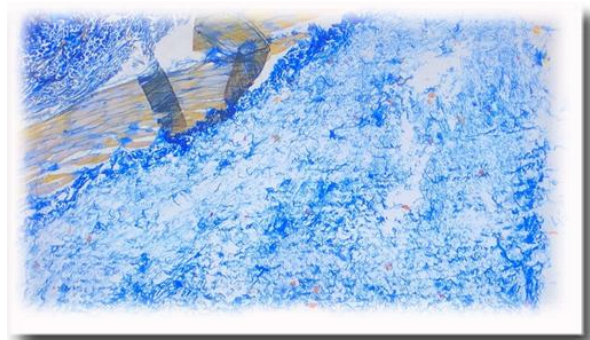


Рис. 10. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні ПГК, 28-й день. Фарбування за Малорі.  $\times 40$ .

Імуногістохімічне дослідження обох зразків вказало на зменшення кількості судинного компоненту дерми в біоптатах при використанні ПГК. В той же час, в місцях введення пептидного активатора, ангіоматоз був досить вираженим, з'явилась більша кількість сформованих артеріол та венул. Спостерігалась незначна дифузія хромогену в дермі, однак це не чинило жодного впливу на візуалізацію судинного ендотелію (рис. 11, 12).

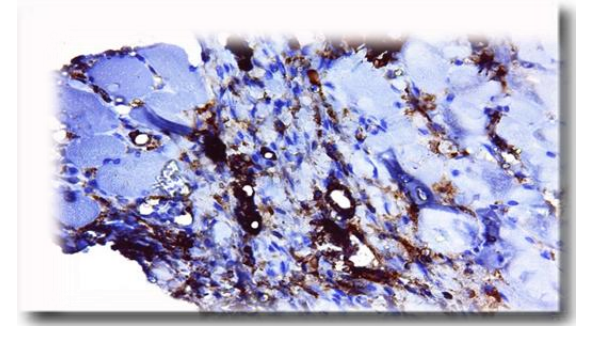


Рис. 11. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні пептидного активатора, 28-й день. Імуногістохімічне фарбування CD34.  $\times 100$ .

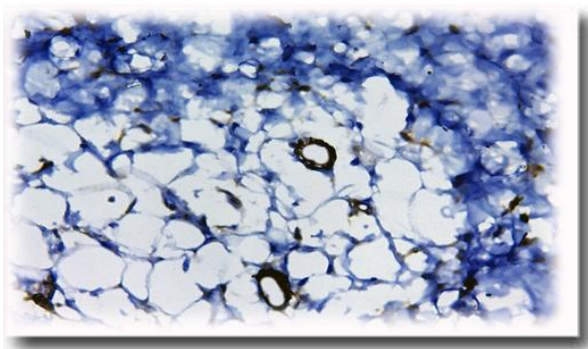


Рис. 12. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні ПГК, 28-й день. Імуногістохімічне фарбування CD34. ×400.

В частині фрагментів шкіри, на 42-й день, при гістологічному дослідженні біоптатів із пептидним активатором візуалізується гомогенна фіолетова субстанція, об'єм якої дещо зменшився в порівнянні з 14 днем, з'явилися ознаки її розпаду (оптично прозорі тріщиноподібні прошарки). Інфільтрація в підшкірній жировій клітковині була представлена поодинокими макрофагами та лімфоцитами. Ознак гострого запалення чи алергічної реакції не було виявлено. Знайдені прояви сформованого мікроциркуляторного русла – капіляри, артеріоли та венули. Кількість фіброblastів була незначна, визначались грубі стратифіковані сполучнотканинні волокна (рис. 13).

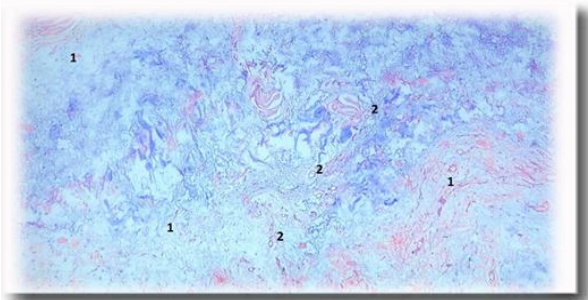


Рис. 13. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні пептидного активатора, 42-й день. 1 – місця накопичення препарату; 2- судинний компонент. Фарбування гематоксиліном і еозином. ×40.

Морфологічна картина після введення ПГК характеризувалась наявністю сформованої грануляційної тканини із наявністю усіх типів судин мікроциркуляторного русла та грубих сполучнотканинних волокон, що мали одна-прялений вектор розташування. Будь-яка інфільтрація була фактично відсутня. Спостерігались лише поодинокі мононуклеарні клітини (рис. 14).

Гістохімічне фарбування за Малорі виявило, що кількість колагенових волокон по відношенню до еластичних не змінилась в обох випадках. Відмічалось, однак, зменшення їх загальної кількості у порівнянні із попередніми періодами (рис. 15, 16).

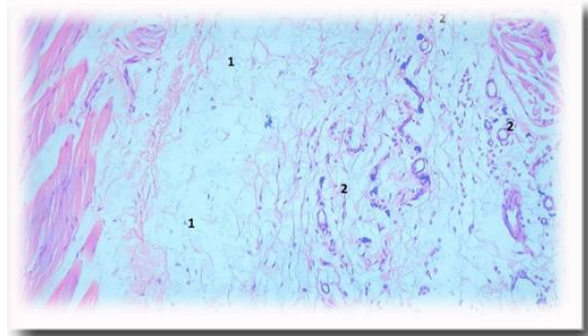


Рис. 14. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні ПГК, 42-й день. 1 – місця накопичення препарату, 2 – судини капілярного типу. Фарбування гематоксиліном і еозином. ×100.

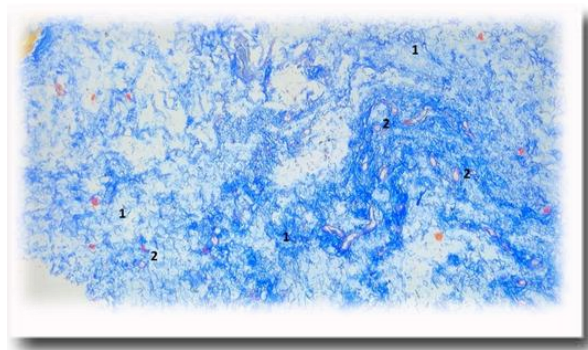


Рис. 15. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні пептидного активатора, 42-й день. 1 – колагенові волокна, 2 – склучення сформованих артеріол та венул. Фарбування за Малорі. ×40.

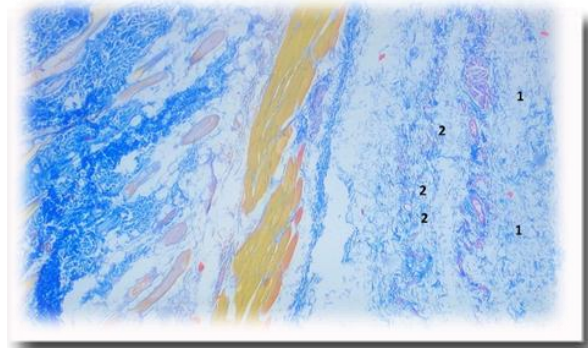


Рис. 16. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні ПГК, 42-й день. 1 – поодинокі колагенові волокна, 2 – судини капілярного типу. Фарбування за Малорі. ×40.

Імуногістохімічна картина в обох випадках незначно відрізнялась від попереднього етапу дослідження (28-й день) – ПГК демонстрував подальше зменшення васкуляризації, в той час як в місцях ін'єкції пептидного активатора продовжував формуватись зрілий судинний компонент дерми (рис. 17, 18).

#### Висновки

1. Всі етапи експерименту показали динамічне збільшення кількості фіброblastів і, відповідно, інтенсивності колагенізації місця ін'єкції. До середини експерименту

інтенсивність регенеративних процесів у відповідь на альтерацію знижувалась. Однак, на 42-й день кількість виробленого колагену перевищувала початкову.

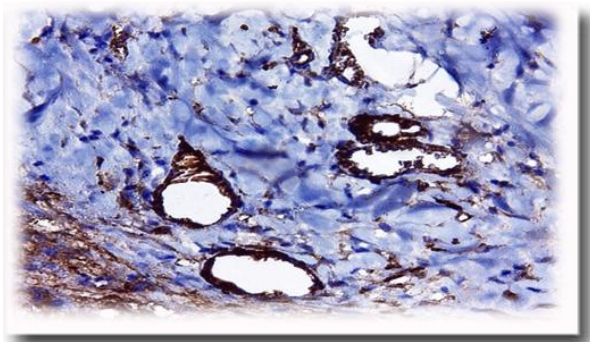


Рис. 17. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні пептидного активатора, 42-й день. Імуногістохімічне фарбування CD34. ×400.

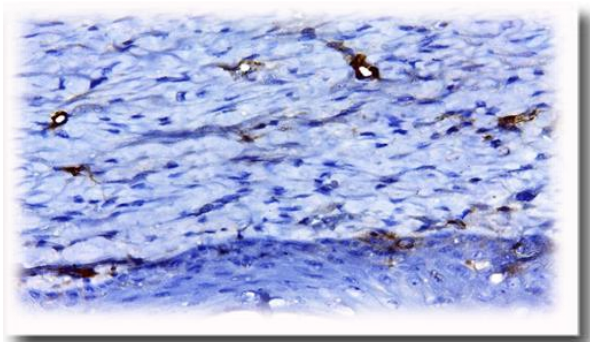


Рис. 18. Морфологічна картина шкіри щурів при введенні ПГК, 42-й день (імуногістохімічне фарбування CD34). ×400.

2. Активація ангиогенезу спостерігалася з

утворенням зрілих компонентів мікроциркуляторного русла, кількість яких до 42-го дня експерименту залишалася стабільною при використанні пептидного активатора, та з тенденцією до зменшення у щурів, яким вводився ПГК.

3. Будь-яка запальна інфільтрація, що спостерігалася в період після 28-го дня дослідження, вже повністю зникла до 42-го дня, зберігалися лише поодинокі мононуклеарні лейкоцити, що, однак, є типовими представниками клітин лейкоцитарного ряду в здоровій шкірі.

#### Перспективи подальших розробок

У перспективі планується продовжити дослідження морфологічних змін у шкірі на 56-й день з метою підтвердження результатів, отриманих на попередніх етапах, що є важливим фактором у виборі більш раціональної та ефективнішої тактики корекції вікових змін у шкірі.

#### Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

### Літературні джерела

#### References

1. Diskovskiy I. C. [Morphological specialties and processes of reparation in full experiment in experiment. [abstract]. Ivano-Frankivsk: The sovereign first and foremost mortgage "Ivano-Frankivsk national medical university". 2016; 19 sec. Ukrainian
2. Kochergin NG, Tkachenko GA. [Age and skin]. *Clinical Gerontology*. 2007;12:60-62. Russian
3. Margolin AA. [Skin photoaging prevention and treatment]. *Cosmetics and Medicine*. 2001;2:44-53. Russian
4. Vissarionov VA, Burylina OM, Ivontiev GA. [Actual issues of plastic, aesthetic surgery and dermatocosmetology]. Moskva; 2007. 178 p. Russian
5. Tamrazova AB. [Prevention of skin aging. Experimental and clinical dermatocosmetology]. 2007;1:56-60/ Russian
6. Baygildina AA. [Features of the metabolism and structural and functional state of the endothelium in hemorrhagic fever with renal syndrome: abstract. dis. ... doctor. honey. Sciences]. Novosibirsk; 2014. 34 p. Russian
7. Mayborodin IV, Shevela AI, Matveeva VA, Drovosekov MN, Barannik MI, Kuznetsova IV. [Angiogenesis in granulation tissue after implantation of a polyhydroxyalkanoate with mesenchymal stem cells]. *Surgery News*. 2013;21(2):29-36. Russian
8. Hoeben A., Landuyt B., Highley M. S. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *PharmacolRev*. 2004;56(4):549-580.
9. Lyons S. M., Fay M. M., Akiyama Y. RNA biology of angiogenin: Current state and perspectives. *RNA Biol*. 2017;14(2):171-178.
10. Wang H., Shi L., Qin J., Yousefi S., Li Y., Wang R. K. Multimodal optical imaging can reveal changes in microcirculation and tissue oxygenation during skin wound healing. *LasersSurg. Med*. 2014;46(6):470-478.

**Туркевич М.О., Туркевич О.О., Поспішіль Ю.О. Порівняльна морфологія регенераторно-запальних процесів у шкірі при використанні пептидних активаторів та препаратів на основі гіалуронової кислоти.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Стрімкий розвиток інноваційних технологій, зокрема, в медичній галузі, вимагає безперервного оновлення арсеналу знань та розуміння процесів у зв'язку із впровадженням нових методик. Ангіогенез – це вкрай важливий процес для утворення регенерату, оскільки саме ріст нових мікросудин супроводжує міграцію клітин фібробластного ряду в ділянку альтерації і забезпечує їх метаболічні потреби. Якщо ж ангіогенез стимульований в недостатній кількості, то міграція фібробластів, як і процеси регенерації сповільнюються чи навіть зупиняються. **Метою** дослідження було вивчення та порівняльна характеристика морфологічних змін, що виникають у дермі на різних хронологічних етапах при використанні пептидних активаторів та препаратів на основі гіалуронової кислоти. **Методи.** Дослідження проводилось на базі Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Для досліду використовувались 30 статевозрілих білих щурів-самців масою 150-180 г, які було розподілено на 3 групи по 10 щурів, одній з яких вводився препарат, що містив пептидний активатор, іншим 10 щурам – препарат на основі гіалуронової кислоти, ще 10 – контрольна група, яким вводився ізотонічний розчин 0,9% NaCl. Щури виводились з експерименту на 14-й, 28-й та 42-й день дослідження шляхом передозування діетилового ефіру, після чого проводилась резекція шкірного лоскута з ділянки введення препаратів. В подальшому виконувалось фарбування гематоксилін-еозином, гістохімічне фарбування за Малорі та імуногістохімічне дослідження з використанням антитіла CD34. **Результати.** Було встановлено, що станом на 42-й день експерименту, після стрімкого зростання об'єму сполучної тканини, зокрема, колагену в місцях ін'єкцій, в обох випадках наступав незначний регрес. Однак, ангіогенез, стимульований пептидними активаторами був активнішим та стійкішим, аніж у щурів, яким вводився препарат на основі гіалуронової кислоти. **Підсумок.** В перспективі планується продовжити дослідження морфологічних змін у шкірі на 56-й день з метою підтвердження результатів, отриманих на попередніх етапах.

**Ключові слова:** пептидний активатор, препарат на основі гіалуронової кислоти, колаген, ангіогенез, колагеногенез, фібробласти.

**Туркевич Н.А., Туркевич А.А., Поспишиль Ю.А. Сравнительная морфология регенераторно-воспалительных процессов в коже при использовании пептидных активаторов и препаратов на основе гиалуроновой кислоты.**

**РЕФЕРАТ. Актуальность.** Стремительное развитие инновационных технологий, в частности, в медицинской отрасли, требует непрерывного обновления арсенала знаний и понимания процессов в связи с внедрением новых методик. Ангиогенез - это крайне важный процесс для образования регенерата, поскольку именно рост новых микрососудов сопровождается миграцией клеток фибробластного ряда в область альтерации и обеспечивает их метаболические потребности. Если же ангиогенез стимулированный в недостаточном количестве, то миграция фибробластов, как и процессы регенерации замедляются или даже останавливаются. **Целью** исследования было изучение и сравнительная характеристика морфологических изменений, возникающих в дерме на различных хронологических этапах при использовании пептидных активаторов и препаратов на основе гиалуроновой кислоты. **Методы.** Исследование проводилось на базе Львовского национального медицинского университета имени Даниила Галицкого. Для опыта использовались 30 половозрелых белых крыс-самцов массой 150-180 г, которые были разделены на 3 группы по 10 крыс, одной из которых вводился препарат, содержащий пептидный активатор, другим 10 крысам - препарат на основе гиалуроновой кислоты, еще 10 - контрольная группа, которым вводился изотонический раствор 0,9% NaCl. Крысы выводились из эксперимента на 14-й, 28-й и 42-й день исследования путем передозировки диэтилового эфира, после чего проводилась резекция кожного лоскута с участка введения препаратов. В дальнейшем выполнялось окраски гематоксилином и эозином, гистохимическое окраска по Малори и иммуногистохимическое исследование с использованием антитела CD34. **Результаты.** Было установлено, что на 42-й день эксперимента, после стремительного роста объема соединительной ткани, в частности, коллагена в местах инъекций, в обоих случаях наступал незначительный регресс. Однако, ангиогенез, стимулированный пептидными активаторами был активным и устойчивым, чем у крыс, которым вводился препарат на основе гиалуроновой кислоты. **Выводы.** В перспективе планируется продолжить исследования морфологических изменений в коже на 56-й день с целью подтверждения результатов, полученных на предыдущих этапах.

**Ключевые слова:** пептидный активатор, препарат на основе гиалуроновой кислоты, коллаген, ангиогенез, колагеногенез, фибробласти.