

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет медико-фармацевтичних технологій**  
**кафедра аптечної технології ліків**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему **«РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО КРЕМУ  
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ ШКІРИ ПРИ  
ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ»**

**Виконала:** здобувач вищої освіти групи КФм21(4,6з)дв-01  
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої-професійної програми Клінічна фармація  
Анастасія КАЧУРОВСЬКА

**Керівник:** доцент закладу вищої освіти кафедри  
аптечної технології ліків, к.фарм.н., доцент  
Марина БУРЯК

**Рецензент:** професор кафедри промислової технології  
ліків та косметичних засобів, д.фарм.н., професор  
Віта ГРИЦЕНКО

**Харків – 2026 рік**

## АНОТАЦІЯ

У процесі виконання роботи здійснено ґрунтовний теоретичний пошук і аналіз наукових літературних джерел, присвячених ботанічним особливостям, хімічному складу та фармакологічним властивостям вівса. На підставі отриманих теоретичних даних обґрунтовано склад крему, визначено основні активні та допоміжні компоненти, а також окреслено ключові технологічні підходи до його виготовлення в умовах аптечного виробництва.

Кваліфікаційна робота викладена на 46 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, трьох розділів із висновками до кожного з них, загальних висновків і списку використаних літературних джерел. Бібліографічний список налічує 39 джерел. Матеріал роботи проілюстровано 12 таблицями та 5 рисунками.

*Ключові слова:* екстракт вівса, фітопрепарати, крем, дерматологія, цукровий діабет, фітоолії.

## ANNOTATION

During the study, a comprehensive theoretical search and analysis of scientific literature were carried out concerning the botanical characteristics, chemical composition, and pharmacological properties of oats. Based on the obtained theoretical data, the composition of the cream was substantiated, including the identification of the main active and auxiliary ingredients, and the key technological approaches to its preparation under pharmacy conditions were determined.

The qualification paper is presented on 46 pages of typed text and consists of an introduction, three chapters with conclusions for each chapter, general conclusions, and a list of references. The bibliography includes 39 sources. The work is illustrated with 12 tables and 5 figures.

*Key words:* oat extract, phytopharmaceuticals, cream, dermatology, diabetes mellitus, plant oils.

## ЗМІСТ

<b>Вступ</b> .....	4
<b>Розділ 1. РОЛЬ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ У СИМПТОМАТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ</b> .....	7
1.1 Епідеміологія цукрового діабету .....	7
1.2. Патогенез цукрового діабету .....	12
<b>Висновки до розділу 1</b> .....	17
<b>Розділ 2 Об'єкти і методи дослідження</b> .....	18
2.1. Об'єкти дослідження.....	18
2.2. Методи дослідження .....	23
<b>РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО КРЕМУ</b> .....	25
3.1. Дослідження фізико-технологічних властивостей екстракту вівса.....	25
3.2. Обґрунтування вибору основних і допоміжних компонентів мазі ґрунтується на її функціональному призначенні .....	27
3.3. Опис технологічного процесу приготування крему .....	40
<b>Висновки до розділу 3</b> .....	44
<b>ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ</b> .....	45
<b>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	46
<b>Додатки</b> .....	51

## Вступ

**Актуальність проблеми дослідження.** Цукровий діабет є одним із найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань сучасності та супроводжується розвитком численних ускладнень, серед яких патологічні стани шкіри займають особливе місце. Порушення вуглеводного обміну, мікроангіопатія, нейропатія та зниження імунної відповіді у хворих на цукровий діабет призводять до зменшення регенераторного потенціалу шкіри, її сухості, схильності до травматизації та утворення хронічних ранових дефектів. Такі ураження часто характеризуються тривалим перебігом, схильністю до інфікування та значним зниженням якості життя пацієнтів.

Сучасна фармакотерапія патологічних станів шкіри при цукровому діабеті потребує застосування лікарських засобів, які поєднують протизапальну, антимікробну, регенераторну та дерматопротекторну дію. Однак значна частина готових лікарських препаратів промислового виробництва має обмеження щодо тривалості застосування, можливі побічні ефекти або недостатню ефективність при хронічних ураженнях шкіри. У зв'язку з цим актуальним є пошук альтернативних підходів до місцевого лікування, зокрема шляхом використання екстемпоральних лікарських форм, що дозволяють індивідуалізувати терапію з урахуванням стану пацієнта та особливостей перебігу захворювання.

Особливу увагу в цьому контексті привертає фітотерапія як складова сучасної доказової медицини. Лікарські рослини містять широкий спектр біологічно активних сполук, які проявляють протизапальні, антиоксидантні, пом'якшувальні та репаративні властивості. Екстракт вівса посівного (*Avena sativa*) є перспективним фітосубстратом для створення дерматологічних лікарських засобів завдяки наявності флавоноїдів, сапонінів, полісахаридів, вітамінів і мікроелементів, що сприяють зменшенню запалення, відновленню бар'єрної функції шкіри та стимуляції процесів регенерації.

Крім того, екстракт вівса характеризується високим профілем безпеки, доброю переносимістю та можливістю тривалого застосування, що є особливо

важливим для пацієнтів із цукровим діабетом. Використання екстемпоральних лікарських форм на основі фітосировини дозволяє забезпечити оптимальну концентрацію активних речовин, підвищити біодоступність та адаптувати склад препарату до індивідуальних потреб хворого.

Таким чином, розроблення складу та технології екстемпорального гелю (крему) на основі екстракту вівса для лікування патологічних станів шкіри при цукровому діабеті є науково обґрунтованим та актуальним напрямом фармацевтичних досліджень, що відповідає сучасним вимогам клінічної практики та сприяє розширенню асортименту ефективних і безпечних засобів місцевої дії.

**Об'єкт і предмет дослідження.** Об'єктом дослідження є екстракт вівса посівного (*Avena sativa*), який характеризується протизапальною, пом'якшувальною, антиоксидантною та репаративною активністю і широко застосовується у дерматології та фармації. Також як об'єкт дослідження використовується низка рослинних олій

**Предметом дослідження** є розробка складу та технології екстемпорального крему ранозагоювальної та дерматопротекторної дії для лікування патологічних станів шкіри при цукровому діабеті.

**Мета і завдання дослідження.** Метою роботи є наукове обґрунтування складу та розроблення технології екстемпорального лікарського засобу місцевої дії на основі екстракту вівса.

Для досягнення поставленої мети передбачено виконання таких завдань: проаналізувати сучасні літературні джерела за темою дослідження; дослідити фізико-хімічні властивості сухого екстракту вівса; визначити основні технологічні стадії та розробити екстемпоральну технологію крему дерматопротекторної та ранозагоювальної дії.

**Методи дослідження.** У ході експериментальних досліджень застосовувалися методи візуальної та органолептичної оцінки, а також загальноприйняті фізико-хімічні та фізико-технологічні методи,

регламентовані Державною фармакопеею України та відповідними науковими монографіями.

**Практичне значення отриманих результатів.** На підставі проведених експериментальних органолептичних та фізико-хімічних досліджень науково обґрунтовано склад екстемпорального лікарського засобу місцевої дії, який може бути впроваджений у практику аптечного виготовлення для лікування та догляду за шкірою пацієнтів із цукровим діабетом.

**Наукова новизна.** Уперше науково обґрунтовано склад і розроблено технологію екстемпорального лікарського засобу на основі екстракту вівса (*Avena sativa*) для місцевого застосування при патологічних станах шкіри у хворих на цукровий діабет з урахуванням його фізико-хімічних і технологічних характеристик.

**Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.** Робота складається із наступних структурних одиниць: вступ, огляд літератури, експериментальна частина, загальні висновки, перелік використаних літературних джерел, додатки. Кваліфікаційна робота викладена на 46 сторінках машинописного тексту та складається зі вступу, трьох розділів із висновками до кожного з них, загальних висновків і списку використаних літературних джерел. Бібліографічний список налічує 39 джерел. Матеріал роботи проілюстровано 12 таблицями та 5 рисунками.

## Розділ 1

# РОЛЬ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ У СИМПТОМАТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

### 1.1 Епідеміологія цукрового діабету

Цукровий діабет є одним із найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань і становить серйозну загрозу для громадського здоров'я у глобальному масштабі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міжнародної діабетичної федерації, кількість хворих на цукровий діабет у світі неухильно зростає, що дозволяє розглядати це захворювання як одну з найважливіших медико-соціальних проблем XXI століття. Поширеність цукрового діабету зростає як у розвинених країнах, так і в державах, що розвиваються, що пов'язано зі змінами демографічної структури населення, урбанізацією та трансформацією способу життя.

Станом на сьогодні у світі нараховуються сотні мільйонів осіб, хворих на цукровий діабет, при цьому прогнозується подальше зростання захворюваності в найближчі десятиліття. Смертність від діабету представлена на рис. 1.1 і свідчить про постійне зростання динаміки захворювання.

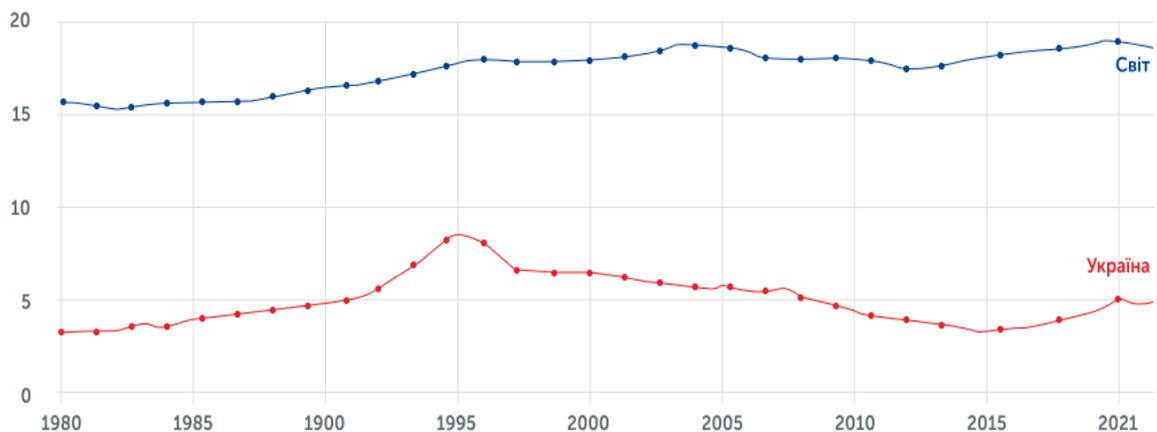


Рис.1.1. Смертність від цукрового діабету (IHME, Global Burden of Disease (2024))

Переважну більшість випадків, понад 85–90 %, становить цукровий діабет 2 типу, який безпосередньо асоціюється з ожирінням, метаболічним

синдромом та малорухливим способом життя. Цукровий діабет 1 типу зустрічається значно рідше, однак має важкий перебіг і потребує довічної інсулінотерапії.

Важливе значення в епідеміології цукрового діабету мають вікові та гендерні особливості. Цукровий діабет 2 типу частіше діагностується у осіб середнього та похилого віку, проте останніми роками відзначається тенденція до «омолодження» захворювання, зокрема серед підлітків і молодих дорослих. Це явище пов'язують зі зростанням поширеності ожиріння, порушень харчування та зниженням рівня фізичної активності серед молоді. Гендерні відмінності проявляються у дещо вищій поширеності захворювання серед чоловіків у працездатному віці, тоді як у старших вікових групах ці показники вирівнюються.

За інформацією, наданою Міжнародною федерацією діабету, у 2021 році сукупні прямі витрати системи охорони здоров'я, що стосуються лікування та профілактики цукрового діабету, досягли колосальної суми в 966 мільярдів доларів США. За останні п'ятнадцять років ці витрати зросли на значний показник у 316%, що яскраво свідчить про глобальне збільшення масштабів захворювання та фінансового навантаження, спричиненого ним. Цікаво зазначити, що витрати на лікування у жінок виявились дещо вищими порівняно із чоловіками, що може бути пов'язано з біологічними, соціальними чи іншими факторами.

Існують суттєві відмінності у витратах на охорону здоров'я між країнами, які представлені трьома основними групами залежно від рівня доходу. У державах з високим рівнем доходу загальні витрати, пов'язані з діабетом, перевищують аналогічні витрати в країнах із низьким доходом більш ніж у 300 разів. Якщо розглянути співвідношення витрат у розрахунку на одну особу, то щорічні прямі витрати в країнах із високим доходом у 38 разів більші за відповідні показники в країнах із низьким рівнем доходу. Ці цифри підкреслюють значення розриву між розвиненими державами та країнами, що розвиваються, у сфері доступу до якісних медичних послуг.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ситуація у сфері боротьби із цукровим діабетом продовжує викликати серйозне занепокоєння. У 2022 році було встановлено, що понад половину дорослих пацієнтів старше 30 років (59%), які мають цей діагноз, не отримували належного медикаментозного лікування. Особливо гострою ця проблема є для країн із низьким і середнім рівнем доходу, де відсутність доступу до базової медичної допомоги залишається значною перешкодою для ефективної боротьби із захворюванням. Наслідком цього стає збільшення ризиків у майбутньому, яке включає стрімке зростання витрат на лікування ускладнень, викликаних запущеним перебігом діабету. До інших трагічних наслідків належать економічні втрати через зниження працездатності населення, виникнення інвалідності та випадки передчасної смертності.

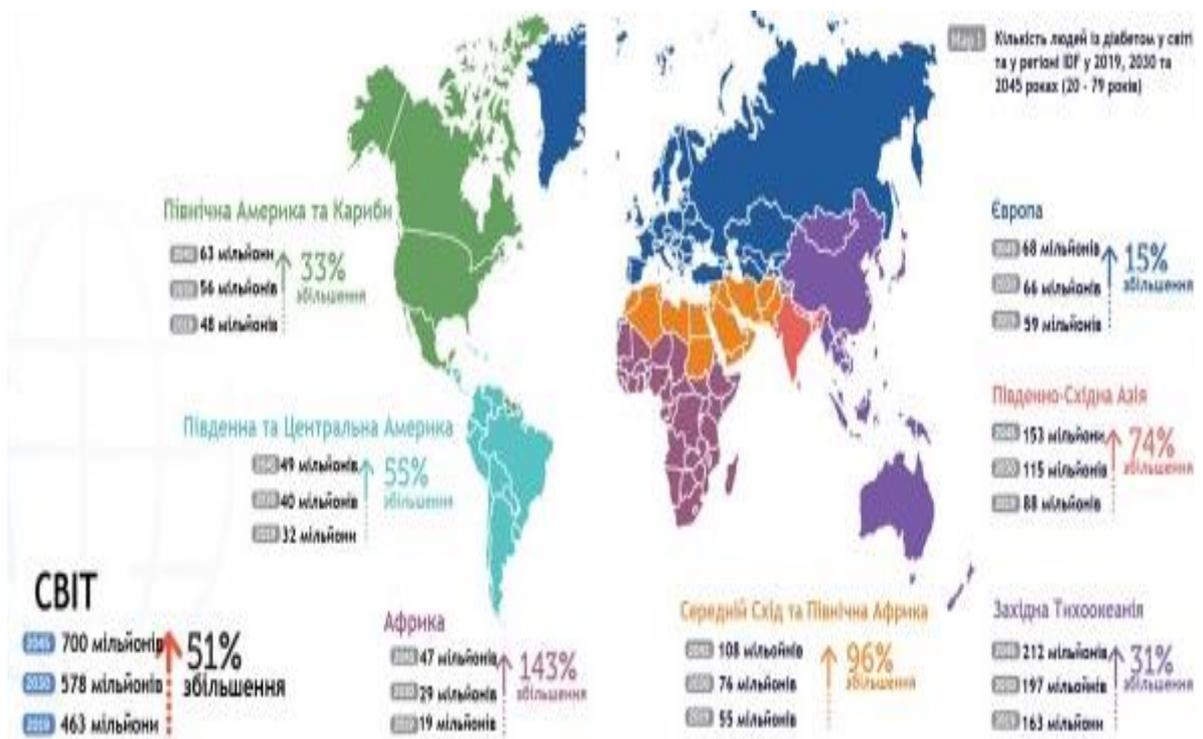


Рис.1.2. Цукровий діабет – пандемія глобального масштабу.

Україна також відчуває на собі економічний тягар, спричинений поширенням цукрового діабету. У 2021 році обсяг прямих витрат на боротьбу із цією недугою склав приблизно 1,5 мільйона доларів США. Ця сума є порівняно невеликою у світовому контексті, але все одно є вагомим

індикатором нагальності вирішення проблеми для країни з обмеженими ресурсами на охорону здоров'я.

Регіональні відмінності захворюваності на цукровий діабет зумовлені соціально-економічними, культурними та генетичними чинниками. Найвищі показники поширеності реєструються у країнах Близького Сходу, Північної Африки, Південно-Східної Азії та Північної Америки. У країнах Європи захворюваність є дещо нижчою, проте стабільно зростає. В Україні цукровий діабет також є значущою проблемою системи охорони здоров'я, при цьому значна частка випадків залишається недіагностованою, що ускладнює своєчасне лікування та профілактику ускладнень.

Фактори ризику цукрового діабету є багатокomпонентними та включають спадкову схильність, надмірну масу тіла, ожиріння, гіподинамію, нераціональне харчування з надлишком простих вуглеводів і насичених жирів, хронічний стрес, куріння та супутні захворювання, зокрема артеріальну гіпертензію і дисліпідемію. Сукупна дія цих чинників значно підвищує ризик розвитку захворювання та його прогресування.



Рис.1.3 Симптоми цукрового діабету

Діабетична ретинопатія. Цукровий діабет є однією з головних причин втрати зору серед осіб віком від 20 до 74 років, що робить його серйозною медичною і соціальною проблемою. Щороку у світі реєструється від 12 000 до

24 000 нових випадків цілковитої сліпоти, спричинених діабетичною ретинопатією – ускладненням, пов'язаним із пошкодженням кровоносних судин сітківки ока. Проте сучасні методи лікування, такі як лазерна хірургія в поєднанні із подальшим медикаментозним доглядом, дозволяють знизити ризик розвитку повної втрати зору на цілих 90%, якщо захворювання діагностується і лікується на ранніх стадіях.

#### Ниркова недостатність

Ниркова недостатність термінальної стадії є ще одним важким ускладненням цукрового діабету. Це захворювання, яке потребує застосування замісної ниркової терапії, такої як діаліз або трансплантація нирки, у більшості випадків стає прямим наслідком неконтрольованого діабету. Близько 44% всіх нових випадків термінальної ниркової недостатності пов'язані саме із цим захворюванням. Така статистика свідчить про необхідність регулярного моніторингу функції нирок і суворого контролю рівня глюкози в крові для запобігання прогресуванню патології.

#### Нейропатія і васкулопатія

Цукровий діабет значно впливає на периферичну нервову та судинну системи, що може призвести до тяжких наслідків, включаючи ампутації нижніх кінцівок. За статистикою, ймовірність нетравматичної ампутації у людей із діабетом перевищує відповідний показник у здорових осіб у 15-40 разів. Це обумовлено впливом хвороби на дрібні кровоносні судини та нерви, що веде до порушення кровопостачання і втрати чутливості у кінцівках. Регулярний догляд за шкірою, правильний вибір взуття та контроль захворювання допомагають мінімізувати подібні ризики.

#### Серцево-судинні захворювання

Хворі на цукровий діабет стикаються зі значно вищим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема ішемічної хвороби серця. Відомо, що у них ймовірність виникнення ІХС зростає у 2-4 рази порівняно з особами без цукрового діабету. До того ж, серцево-судинні події, такі як інфаркти міокарда і інсульти, стають причиною смерті у приблизно двох

третин пацієнтів із діабетом 2 типу. Цікаво, що вже навіть помірне підвищення рівня глюкози натщесерце (понад 5,6 ммоль/л) суттєво збільшує ризик розвитку цих захворювань і смертності, незалежно від існування інших сприятливих чинників. Це підкреслює важливість контролю рівня цукру і профілактики факторів ризику.

#### Гестаційний діабет

Гестаційний діабет – це форма порушення обміну глюкози, яка вперше виявляється під час вагітності і пов’язана з підвищенням рівня цукру у крові. Приблизно 4% вагітних жінок стикаються з цим захворюванням, яке виникає не через дефіцит інсуліну, а через розвиток інсулінорезистентності. Цей стан викликаний надмірним виробленням плацентарних гормонів – плацентарного лактогену, естрогенів і прогестерону, які послаблюють дію ін

Соціально-економічні наслідки цукрового діабету є надзвичайно значними. Захворювання асоціюється з високими витратами на лікування, тривалою втратою працездатності, зниженням якості життя пацієнтів та підвищеною смертністю. Саме тому епідеміологічні дослідження цукрового діабету мають важливе значення для формування державної політики у сфері охорони здоров’я та розробки ефективних профілактичних програм.

### **1.2. Патогенез цукрового діабету**

Патогенез цукрового діабету є складним і багатофакторним процесом, який включає порушення секреції інсуліну, зниження чутливості тканин до його дії або поєднання обох механізмів. Центральною патофізіологічною ознакою захворювання є хронічна гіперглікемія, що призводить до системних метаболічних порушень і розвитку ускладнень.

Інсулін є ключовим гормоном регуляції вуглеводного обміну та синтезується  $\beta$ -клітинами підшлункової залози. Його основна функція полягає у забезпеченні транспорту глюкози в клітини інсулінозалежних тканин, стимуляції синтезу глікогену та ліпідів і пригніченні глюконеогенезу в печінці. Порушення будь-якої з цих функцій призводить до підвищення рівня глюкози в крові.

Цукровий діабет 1 типу є аутоімунним захворюванням, що характеризується прогресуючим руйнуванням  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Основу патогенезу становить імунологічна дисфункція, зумовлена генетичною схильністю, зокрема асоціацією з певними алелями системи HLA, та впливом зовнішніх факторів, серед яких найбільш значущими вважаються вірусні інфекції.

Унаслідок аутоімунного процесу поступово знижується маса функціонально активних  $\beta$ -клітин, що призводить до абсолютної інсулінової недостатності. Відсутність інсуліну порушує утилізацію глюкози клітинами, стимулює ліполіз та протеоліз, що супроводжується накопиченням вільних жирних кислот і кетонів тіл. Розвиток кетонемії та метаболічного ацидозу може призводити до діабетичного кетоацидозу — тяжкого гострого ускладнення, яке становить безпосередню загрозу для життя пацієнта.

#### *Патогенез цукрового діабету 2 типу*

Патогенез цукрового діабету 2 типу є значно складнішим і характеризується поєднанням інсулінорезистентності та відносної інсулінової недостатності. Інсулінорезистентність полягає у зниженні біологічної відповіді клітин на інсулін, що призводить до порушення транспорту глюкози в м'язову та жирову тканини.

Ключову роль у формуванні інсулінорезистентності відіграє ожиріння, особливо вісцеральне. Надлишкова жирова тканина є активним ендокринним органом, що продукує адипокіни та прозапальні цитокіни, які порушують інсуліновий сигналінг. Підвищений рівень вільних жирних кислот у крові також сприяє зниженню чутливості тканин до інсуліну та посиленню глюконеогенезу в печінці.

На початкових етапах захворювання  $\beta$ -клітини компенсаторно підвищують секрецію інсуліну, однак з часом їх функціональні резерви виснажуються. Дисфункція  $\beta$ -клітин супроводжується зниженням секреції інсуліну, порушенням пульсуючого характеру його вивільнення та зменшенням відповіді на глюкозне навантаження.

Важливим патогенетичним чинником є порушення функції інкретинової системи, зокрема зниження секреції або дії глюкагоноподібного пептиду-1. Це призводить до недостатнього пригнічення секреції глюкагону та посилення продукції глюкози печінкою.

#### *Молекулярні механізми та ускладнення*

Хронічна гіперглікемія запускає низку патобіохімічних процесів, що лежать в основі розвитку ускладнень цукрового діабету. До них належать активація поліольного шляху обміну глюкози, утворення кінцевих продуктів глікозилювання, оксидативний стрес та дисфункція ендотелію. Ці механізми призводять до ураження судин мікро- та макроциркуляторного русла і розвитку діабетичної ретинопатії, нефропатії, нейропатії та серцево-судинних захворювань.

Епідеміологія та патогенез цукрового діабету свідчать про його надзвичайну поширеність і складність патофізіологічних механізмів. Розуміння цих процесів є фундаментальною основою для розвитку фармацевтичних наук, удосконалення фармакотерапії та розробки нових лікарських засобів, спрямованих на зниження тягаря цього захворювання.

Цукровий діабет — складне, багатофакторне метаболічне захворювання, розвиток якого обумовлений тонкою та багатовимірною взаємодією генетичних, епігенетичних та середовищних чинників.

На молекулярному рівні це захворювання характеризується низкою ключових патологічних процесів, таких як порушення інсулінової сигналізації, функціональна дисфункція  $\beta$ -клітин підшлункової залози, хронічні запальні реакції, наявність оксидативного стресу, а також аномальні зміни експресії генів, що регулюють вуглеводний і жировий метаболізм. Інсулін — один із найважливіших гормонів, який забезпечує нормальне функціонування метаболізму організму, реалізуючи свої біологічні ефекти шляхом зв'язування з інсуліновим рецептором. Цей рецептор належить до групи рецепторів із тирозинкіназною активністю і відіграє ключову роль у передачі сигналу всередині клітини.



Рис. 1.4. Розвиток цукрового діабету 1 типу обумовлений процесами аутоімунної агресії.

Активація інсулінового рецептора запускає процес фосфорилування білків субстрату інсулінового рецептора (IRS-1 та IRS-2), які є важливими компонентами сигнальних шляхів PI3K/Akt та MAPK. Зокрема, шлях PI3K/Akt забезпечує транспортування глюкози в клітини через транслокацію переносника GLUT4 до клітинної мембрани, регулює синтез глікогену та виконує функцію пригнічення апоптозу — контролю процесу загибелі клітин. У випадку цукрового діабету 2 типу виникають порушення фосфорилування білків IRS, у результаті чого зменшується активація сигнального каскаду PI3K/Akt. Це негативно впливає на здатність клітин м'язової та жирової тканин засвоювати глюкозу з крові, активує процес глюконеогенезу у клітинах печінки та провокує виникнення феномену інсулінорезистентності.

Окрему увагу варто приділити  $\beta$ -клітинам підшлункової залози, які виконують роль центрального регулятора глікемічного гомеостазу людського організму. Хронічно підвищений рівень глюкози у крові (гіперглікемія), а також токсичний вплив надлишку ліпідів (ліпотоксичність) сприяють зниженню активності генів, що відповідають за синтез і виділення гормону

інсуліну. До цих генів належать гени самого інсуліну, глюкокінази та транскрипційних факторів PDX-1 і MafA. Дефіцит їх активності веде до поступового виснаження  $\beta$ -клітин і значного зниження кількості інсуліну в організмі.

Згодом ці процеси доповнюються актуризацією механізмів апоптозу  $\beta$ -клітин, спричинених оксидативним стресом та прозапальними цитокінами. При цукровому діабеті 1 типу прогресування патології має аутоімунний характер, що пов'язано зі специфічною імунною відповіддю організму. У цей процес залучаються Т-лімфоцити та макрофаги, які активно інфільтрують острівці Лангерганса підшлункової залози, провокуючи загибель  $\beta$ -клітин і розвиток тяжкої нестачі інсуліну.

Значною мірою розвиток інсулінорезистентності визначається хронічним низькорівневим запаленням. У цьому контексті важливу роль відіграє жирова тканина при ожирінні, яка активно продукує низку прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), інтерлейкін-6 (IL-6) і моноцитарний хемот.

## Висновки до розділу 1

1. Аналіз епідеміологічних даних свідчить про стрімке зростання поширеності цукрового діабету у світі, що зумовлює його значне медико-соціальне та економічне навантаження. Патогенез цукрового діабету є багатофакторним і включає порушення інсулінової секреції та дії, розвиток хронічної гіперглікемії, мікроангіопатії, нейропатії та зниження імунної відповіді. Сукупність цих механізмів призводить до структурних і функціональних змін шкіри, порушення її бар'єрної функції та зниження регенераторного потенціалу.
2. Ураження шкіри при цукровому діабеті є поширеним ускладненням захворювання і проявляється розвитком сухості, ксерозу, свербіжу, дерматитів, хронічних ран і трофічних виразок. Хронічна гіперглікемія, оксидативний стрес і утворення кінцевих продуктів глікозилювання створюють сприятливі умови для запальних процесів, інфікування та уповільненого загоєння шкірних ушкоджень.
3. Таким чином, тісний взаємозв'язок між епідеміологією, патогенетичними механізмами цукрового діабету та розвитком дерматологічних захворювань обґрунтовує необхідність комплексного підходу до лікування, який включає не лише корекцію метаболічних порушень, а й застосування ефективних засобів місцевої терапії для профілактики та лікування уражень шкіри у хворих на цукровий діабет.

## Розділ 2

### ОБ'ЄКТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Об'єкти дослідження



**Екстракт вівса сухий (CAS: 117-39-5)**

Назва продукту: Екстракт вівса сухий

Латинська назва: *Avena Sativa* L.

Коефіцієнт специфікації: 10:1; 1%-80% (вівсяний глюкан);

Зовнішній вигляд: Коричневий до білого порошку;

Метод тестування: УФ;

Діючі речовини:  $\beta$ -глюкан і флавоноїди;

**Екстракт вівса сухий** надзвичайно складні і складаються з безлічі біохімічних компонентів, і протягом багатьох століть **екстракт вівса** (*Avena sativa*) використовується для лікування і заспокоєння різних дратівливих станів шкіри, пов'язаних з сухою чутливою шкірою, особливо atopічним дерматитом.

Порошок екстракту вівса надходить зі стебел і листя незрілої рослини *Avena sativa* і має високий вміст заліза, марганцю та цинку. Екстракт виготовлений з ролонних ядер вівса (*Avena Sativa*). Вівсяна мила має історію косметичного використання в масках для обличчя і в якості добавки в мило для ванни для зняття роздратування і свербіння. Зовнішній вигляд: світло-

середня жовта рідина. Екстракт (20%) у воді (40%), гліцерин (40%), консервований з феноксиетанолом. рН Значення: 4,0-6,5. Запах: характеристика. Вода розчинна.

До її частин відносяться полісахариди, такі як бета-глюкан, флавоноїди, кремнезем, тритерпеноїдні сапоніни (включаючи авенакозиди) і фенольні сполуки (авенантраміди).

Відомо, що ці складові мають протизапальні, репаративні та зволожуючі характеристики.

INCI	Avena Sativa Kernel Extract (and) Maltodextrin
Вид	порошок
Виробник	<u>Німеччина</u>
Колір товару	соответствующий
Найменування	Екстракт Вівса сухий, 1 кг
Особливості	Вся інформація, представлена на сайті, має довідковий характер
Розчинність	легко в гарячій воді, полісорбат-80, можливий ледве помітний осад
Умови зберігання	в сухому прохолодному місці, в закритій упаковці. Допускається злежування пудри, яке не впливає на її властивості
Упаковка	тара для транспортування

Мигдальна олія (лат. *Oleum Amygdalarum*), відома також як *Amygdalae oleum virginum* (PhEur), *Almond oil* (BP, USP-NF, CAS № 8007-69-0), або гірко-мигдальна олія – це жирна речовина, яка складається переважно з гліцеридів лінолевої і пальмітинової кислот. Відповідно до PhEur 2005, олія отримується шляхом холодного пресування зрілого насіння двох видів мигдалю звичайного – солодкого (*Amygdalus communis L., var dulcis D.C.*) і гіркомого (*Amygdalus communis L., var amara D.C.*) або їхньої суміші. При потребі можливе додавання антиоксидантів. За даними USP 23, ця олія добувається шляхом пресування насіння *Prunus amygdalus Batsch* із родини *Rosaceae*. Мигдальна олія має вигляд прозорої жирної рідини, яка може бути безбарвною або мати

блідо-жовтуватий відтінок. Їй притаманний приємний олійно-горіховий смак і відсутність запаху. Вона не висихає на повітрі та залишається рідкою і прозорою навіть при температурі  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Фізико-хімічні властивості мигдальної олії: температура самозаймання –  $320\text{ }^{\circ}\text{C}$ , температура плавлення –  $18\text{ }^{\circ}\text{C}$ , густина –  $0,910\text{--}0,915\text{ г/см}^3$ , кислотне число – не більше 2,0, йодне число – 95-105, число омилення – 190-200.

Олія добре змішується з хлороформом і ефіром, а також розчинна в безводному спирті. Застосування мигдальної олії досить широке. Її використовують як розчинник, зокрема в педіатрії як ніжний послаблюючий засіб у формі емульсій, для приготування розчинів та суспензій для підшкірних і внутрішньом'язових ін'єкцій, у виробництві назальних спреїв та препаратів для місцевого застосування на шкіру. Олію можна стерилізувати при температурі  $150\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом години.

Вона характеризується високою стабільністю і не гіркне протягом тривалого часу. Для зберігання олії рекомендовано використовувати добре закриту тару, розміщену у прохолодному, сухому місці, захищеному від сонячного світла.

Олію календули (*Oleum Calendulae*) отримують шляхом екстракції з квітів календули лікарської (*Calendula officinalis*), що належить до родини Айстрові (*Asteraceae*). Цей продукт є масляним екстрактом, виготовленим із квіткових кошиків і крайових квіток рослини. Зовнішньо олія виглядає як рідина від золотисто-жовтого до зеленуватого кольору. Водночас із тривалим зберіганням вона дедалі більше набуває помаранчевого відтінку.

Хімічний склад цієї олії багатий на ізопренові сполуки, такі як монотерпени, сесквітерпени, дитерпени, тритерпени та тетратерпени. З-поміж монотерпенів переважають біциклічні речовини, серед яких камфен, борнеол і камфора. У складі присутні також тритерпенові спирти (монооли, діоли, тріоли), які здебільшого етерифіковані лауриною, пальмітиною, міристиною та оцтовою кислотами.

До моноолів належать  $\alpha$ -амірин,  $\psi$ -тараксастерол (гетеролупеол), тараксастерол,  $\beta$ -амірин та лупеол. Крім цього, олія календули містить тритерпеноїди, каротиноїди, флавоноїди, ефірну олію, фенолокислоти, стероли та секвітерпенові лактони гіркої смаку (зокрема календин). Олія ромашки має світло-жовтий відтінок та легкий аромат, характерний для її квіток: трав'янисто-солодкий із фруктовими нотами. Її виготовляють методом екстракції з квіткових кошиків ромашки з використанням жирної рослинної олії.

У складі ромашкової олії присутні флавоноїди, глікозиди, органічні кислоти, вітаміни (B1, B2, каротин), гіркоти, тритерпенові спирти, жирне масло, холін, фітостерини, кумарини, макро- та мікроелементи. Також продукт містить до 8% ефірної синьої олії, головним компонентом якої є хамазулен. Ефірна олія ромашки отримується із суцвіть рослини та знайшла широке застосування у фармацевтиці й косметології. Найціннішою складовою цього продукту є хамазулен, який проявляє потужні протизапальні, седативні та знеболювальні властивості. Хамазулен – це густа синя рідина і становить близько 6% ефірної олії ромашки.

Lanol P (ефір пальмітинової кислоти), являє собою білі пластівці, які використовуються як складник у жирній фазі під час нагрівання. Ця речовина виконує функції емоленга, загусника та стабілізатора для емульсій типу "олія у воді". Вона сумісна з великою кількістю емульгаторів і застосовується в м'яких лікарських засобах, представлених у магазині. У складі кремів Lanol P забезпечує загушення, стабільність та покращення тактильних характеристик емульсій.

Ключові властивості Lanol P:

- Виконує роль структуроутворювача.
- Ефективно працює як загусник і забезпечує стабільність емульсій.
- Знижує агресивну дію поверхнево-активних речовин (ПАРів).
- Запобігає сухості шкіри.
- Забезпечує зволожуючий ефект.

- Має кондиціонуючий вплив.
- Оптимізує поглинання емульсій навіть за високого вмісту жирів у складі.

Ланол П є абсолютно безпечним компонентом, не спричиняє алергічної реакції, легко наноситься на шкіру без залишання жирних слідів і не закупорює пори. Він чудово комбінується з іншими емульгаторами, демонструючи особливо добрі результати взаємодії з емульгаторами серії Монтанов. Особливість Lanol P полягає у здатності створювати формули з високим рівнем поглинання, що робить його надзвичайно перспективним інгредієнтом для косметичних продуктів.

## **2.2. Методи дослідження**

*Визначення органолептичних характеристик – за ДФУ, 2.0.*

Перевірялися зовнішній вигляд і основні органолептичні властивості зразків, зокрема аналізували колір, аромат, текстуру та інші важливі характеристики. [17].

*Визначення однорідності*

Однорідність зразків, створених за запропонованою технологією, оцінювали згідно з методикою, описаною у ДФУ 1.1 на сторінці 511. [16].

*Визначення колоїдної стабільності*

Під час проведення експерименту пробірки заповнювали досліджуваними зразками до рівня, який становив приблизно дві третини їхнього загального об'єму. Це відповідало масі близько 9,0 г препарату для кожної пробірки. Особливу увагу приділяли тому, щоб маса наповнених пробірок не перевищувала допустимий розбіг у межах  $\pm 0,02$  г від заданого значення. Для досягнення цієї точності зважування виконували за допомогою ваг із чутливістю до 0,01 г. Після етапу зважування підготовлені пробірки

занурювали у водяну баню, де підтримувалася температура  $42,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  із допустимим коливанням  $\pm 2,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ , на період тривалістю 20 хвилин.

Після закінчення нагрівання зовнішню поверхню пробірок ретельно висушували для видалення залишків вологи або конденсату, після чого їх обережно вставляли у гнізда центрифуги. Процес центрифугування проводили протягом п'яти хвилин зі швидкістю, яка дорівнювала 6000 обертам за хвилину. Оцінка стабільності досліджуваних зразків здійснювалася за допомогою детального візуального огляду. Особливу увагу звертали на однорідність зразків та відсутність жодних ознак розшарування чи видимого поділу на фази. [26].

#### *Визначення термостабільності*

Пробірку, яка містила  $8,0\pm 2,0$  грама досліджуваного зразка, спочатку поміщали в термостат, де підтримувалася температура  $(40\pm 2)\text{ }^{\circ}\text{C}$ . У цьому середовищі зразок перебував упродовж одного тижня, що дозволяло оцінити його стійкість до впливу підвищеної температури протягом тривалого часу. На наступному етапі пробірку переміщували в холодильник із температурним режимом  $(10\pm 2)\text{ }^{\circ}\text{C}$ , де досліджуваний матеріал утримували аналогічно—семиденний період. Така зміна умов мала на меті виявлення потенційних змін зразка в середовищі зі зниженими температурними показниками. Заключна частина процедури полягала у витримуванні пробірки за кімнатної температури, яка варіювалася у межах від 1 до  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Цей етап тривав три доби і давав змогу забезпечити додатковий аналіз стану зразка в умовах звичайного температурного режиму навколишнього середовища. Загальну стабільність і якість досліджуваного матеріалу визначали за допомогою візуального методу, який охоплював ретельне спостереження за відсутністю явищ розшарування або інших небажаних змін у структурі зразка. [26].

#### *Визначення рН*

Визначення показника рН водного екстракту проводили згідно з вимогами Державної фармакопеї України (ДФУ) 1.2, розділ 2.2.3, на сторінці 46. [16].

## РОЗДІЛ 3

### ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО КРЕМУ

#### 3.1 Дослідження фізико-технологічних властивостей екстракту вівса.

Екстракт вівса посівного (*Avena sativa*) є перспективною рослинною субстанцією для використання у складі екстемпоральних лікарських форм місцевої дії. Його фізико-технологічні властивості визначають можливість включення до складу гелів і кремів, стабільність препарату та його споживчі характеристики.

Таблиця 3.1

#### Фізико-технологічні показники

Показник	Характеристика
Зовнішній вигляд	Дрібнодисперсний порошок світло-коричневого або жовтувато-кремового кольору
Запах	Слабкий, специфічний, рослинний
Ступінь дисперсності	Дрібнодисперсний
Гігроскопічність	Помірна
Здатність до набухання	Виражена, зумовлена наявністю $\beta$ -глюканів
Колоїдні властивості	Утворює колоїдні системи у водному середовищі
Термічна стабільність	Стабільний у технологічному діапазоні температур
pH водного розчину	5,5–7,0

### Результати визначення розчинності екстракту вівса

Розчинник	Розчинність	Характер розчину
Вода очищена	Добре розчинний	Колоїдний або істинний розчин
Водно-спиртові суміші (30–70%)	Добре розчинний	Прозорий або злегка опалесцентний
Етиловий спирт 96%	Обмежено розчинний	Часткове розчинення
Гліцерин	Помірно розчинний	В'язкий розчин
Рослинні олії	Практично нерозчинний	—

Екстракт вівса характеризується високим рівнем сумісності з більшістю допоміжних речовин, що застосовуються при виготовленні екстемпоральних гелів і кремів. Він добре поєднується з гідрофільними гелеутворювачами, такими як карбомер, натрію альгінат, гідроксіетилцелюлоза, забезпечуючи формування стабільних лікарських систем.

Екстракт вівса сумісний із зволожувачами та пластифікаторами (гліцерин, пропіленгліколь, сорбітол), які сприяють підвищенню гідrataції шкіри та покращенню органолептичних властивостей лікарської форми.

Поєднання екстракту вівса з консервантами у рекомендованих концентраціях не призводить до зміни його фізико-хімічних характеристик. Водночас застосування сильних окисників та агресивних поверхнево-активних речовин є недоцільним, оскільки може спричинити деградацію біологічно активних компонентів.

### **3.2. Обґрунтування вибору основних і допоміжних компонентів мазі ґрунтується на її функціональному призначенні**

Шкірні захворювання при цукровому діабеті є суттєвою складовою загальної кількості патологій, що впливають на мільйони людей у світі. Дерматологія як медична дисципліна зосереджується на вивченні понад 400 видів шкірних захворювань та їх проявів, складаючи значну частину (15–30%) амбулаторної медичної допомоги. Ця галузь охоплює широкий спектр діагностичних, терапевтичних та естетичних методик. Шкірні захворювання були відомі людству з найдавніших часів, що частково пов'язано з їх видимими симптомами, які сприяють ранньому розпізнаванню. Історичні згадки про різні нозології зустрічаються ще з періоду великих цивілізацій, на основі яких вибудувалася сучасна західна медицина. Зокрема, єгипетські папіруси надають відомості про перші гігієнічні заходи, лікування шкіри та використання лікарських рослин.

Натуральні інгредієнти, які споконвіку застосовувалися у догляді за шкірою, сьогодні набувають дедалі більшої популярності у сучасних формулюваннях. Під терміном "натуральний" мають на увазі компоненти, створені природою або добуті з природних ресурсів (рослинного чи тваринного походження) без хімічної обробки. Джерела таких інгредієнтів включають трави, фрукти, квіти, листя, мінерали, воду та ґрунт. Ефективність натуральних компонентів у дерматологічних продуктах залежить як від їхньої активності в лабораторних умовах (*in vitro*) і на практиці (*in vivo*), так і від базового складу продукту, в який вони інтегровані.

Використання рослин у медичних цілях має давню історію, що сягає своїм корінням початку людської цивілізації. Очікується, що найближчими роками на ринку активно з'являтимуться нові продукти, які міститимуть натуральні олії та екстракти. До епохи застосування синтетичних речовин з подібними властивостями саме рослини були основою для створення лікарських засобів. Навіть сьогодні природні сполуки рослинного походження викликають значний науковий інтерес.

Утім, використання таких екстрактів потребує ретельного підходу до вибору технологій екстракції, пропорцій сировини й розчинника, а також визначення кількості активних компонентів. Популярність продуктів на основі рослинних екстрактів і олій у дерматології має попит як із боку медичних фахівців, так і серед споживачів, які дедалі частіше надають перевагу екологічно чистій продукції. Однак варто пам'ятати, що навіть натуральні засоби є складними сумішами численних хімічних сполук і потенційно можуть спричинити небажані реакції.

Щоб мінімізувати такі ризики та забезпечити безпеку користувачів, науковці зосереджують увагу на детальному хімічному аналізі компонентів рослинної сировини. Перед використанням в продуктах їх цитотоксичний вплив варто перевірити за допомогою *in vitro* тестувань на різних клітинних лініях людини. Такий підхід сприятиме створенню безпечної продукції, що відповідатиме високим очікуванням споживачів.

У межах наших досліджень було запропоновано запровадити до складу мазей певні компоненти, корисні для лікування різних типів дерматитів. Мигдалева олія вже давно здобула популярність завдяки своїм властивостям і часто стає об'єктом досліджень в галузі дерматології. Її здавна використовували для терапії шкірних захворювань, таких як дерматит, псоріаз та екзема.

Відомо, що головний компонент олії – олеїнова кислота (омега-9) – діє як провідник, посилюючи проникнення інших корисних речовин у шкіру. Якісна мигдалева олія багата на вітамін Е (токоферол), який є потужним антиоксидантом. Завдяки цим властивостям вона покращує бар'єрну функцію шкіри, зменшує запалення та стимулює самостійний синтез керамідів, необхідних для гідратації та здоров'я епідермісу. Вітамін F у її складі нормалізує роботу сальних залоз; ретинол відновлює еластичність та сприяє утворенню нових епітеліальних клітин; аскорбінова кислота стимулює регенерацію епідермісу; жирні кислоти живлять шкіру, пом'якшують її та зберігають вологу в міжклітинних просторах. Завдяки своїй текстурі та

високому вмісту олеїнової кислоти мигдалева олія легко розподіляється і швидко вбирається, надаючи шкірі зволоження й еластичності.

Мигдалева олія, отримана з насіння солодкого мигдалю (*Prunus amygdalus dulcis*) (рис. 3.1), широко застосовується в дерматології та фармації завдяки сприятливому хімічному складу та високому профілю безпеки. Вона є джерелом мононенасичених і поліненасичених жирних кислот, зокрема олеїнової та лінолевої, а також містить вітаміни А, Е, групи В, фітостероли та антиоксиданти.



Рис. 3.1 Миндальна олія

Однією з ключових дерматологічних властивостей мигдалевої олії є її виражений пом'якшувальний і зволожувальний ефект. Олія сприяє відновленню ліпідного бар'єра шкіри, зменшує трансепідермальну втрату вологи та підвищує еластичність епідермісу. Це обґрунтовує її застосування при сухості шкіри, ксерозі, лущенні та atopічних станах.

Мигдалева олія характеризується доброю проникністю у верхні шари шкіри та не спричиняє комедогенного ефекту, що дозволяє використовувати її для догляду за чутливою та схильною до подразнення шкірою. Завдяки протизапальним і антиоксидантним властивостям вона сприяє зменшенню еритеми, подразнення та свербіжув.

У дерматологічній практиці мигдалеву олію застосовують як допоміжний компонент у складі кремів, мазей, емульсій і гелів для лікування дерматитів, екземи, тріщин шкіри, а також у засобах для догляду за шкірою пацієнтів із хронічними захворюваннями, зокрема цукровим діабетом. Вона також використовується як основа для масляних розчинів лікарських речовин і як компонент екстемпоральних дерматологічних препаратів.

Завдяки високій стабільності, добрій сумісності з іншими активними та допоміжними речовинами, а також низькому ризику розвитку алергічних реакцій, мигдалева олія є цінним інгредієнтом у сучасній дерматології та фармацевтичній технології лікарських форм місцевої дії.

Олія календули (рис. 3.2) виявляє здатність нормалізувати метаболічні процеси та зменшувати виділення себуму, ефективно звужуючи пори й усуваючи запалення. Проникаючи глибоко в шари дерми, вона знижує ризик утворення акне і запобігає розвитку комедонів та прищів. Цей продукт також дбайливо доглядає за сухою шкірою – заспокоює її, живить роздратовані клітини, усуває лущення і почервоніння.



Рис. 3.2 Олія календули

Олія календули, отримана шляхом мацерації квіток календули лікарської (*Calendula officinalis*) у рослинних оліях, широко застосовується в дерматології завдяки вираженим протизапальним, антисептичним і

репаративним властивостям. Її лікувальна дія зумовлена наявністю комплексу біологічно активних речовин, серед яких провідну роль відіграють флавоноїди, тритерпенові сапоніни, каротиноїди, ефірні олії та органічні кислоти.

Однією з ключових фармакологічних властивостей олії календули є протизапальна дія, що реалізується шляхом пригнічення синтезу медіаторів запалення та зменшення судинної проникності. Це обґрунтовує її застосування при дерматитах різної етіології, екземі, алергічних ураженнях шкіри та подразненнях.

Олія календули проявляє виражені ранозагоювальні та репаративні властивості, стимулюючи проліферацію клітин епітелію та прискорюючи процеси регенерації тканин. Вона сприяє очищенню ранової поверхні, зменшенню ризику вторинного інфікування та формуванню повноцінного епітеліального шару, що є особливо важливим при хронічних і погано загоєваних ранах.

Антисептична та антибактеріальна активність олії календули зумовлює її ефективність у профілактиці та лікуванні інфекційних уражень шкіри. Крім того, завдяки наявності каротиноїдів і антиоксидантів, вона захищає клітини шкіри від дії вільних радикалів та сприяє зменшенню оксидативного стресу.

У дерматологічній і фармацевтичній практиці олію календули широко використовують як активний або допоміжний компонент у складі мазей, кремів, гелів, емульсій та екстемпоральних лікарських форм. Вона добре переноситься шкірою, має низький ризик розвитку побічних реакцій і може застосовуватися для догляду за чутливою та пошкодженою шкірою, у тому числі у педіатричній практиці.

Таким чином, олія календули є ефективним та безпечним фітозасобом місцевої дії, який займає важливе місце у дерматології завдяки поєднанню протизапальних, антисептичних і регенераторних властивостей.

Олія ромашки, отримана з квіток ромашки аптечної (*Matricaria chamomilla* L.) або римської ромашки (*Chamaemelum nobile*) (рис. 3.3), є

цінним фітозасобом, що широко застосовується в дерматології завдяки вираженим протизапальним, антисептичним і заспокійливим властивостям. Її фармакологічна активність зумовлена багатим вмістом біологічно активних сполук, серед яких ключову роль відіграють азулени (зокрема хамазулен), флавоноїди, сесквітерпенові лактони та ефірні компоненти.



Рис. 3.3 Олія ромашки

Основною дерматологічною властивістю олії ромашки є протизапальна дія, яка реалізується шляхом інгібування вивільнення гістаміну та інших медіаторів запалення. Це сприяє зменшенню еритеми, набряку, свербіжності та больових відчуттів, що обґрунтовує її застосування при дерматитах, екземі, алергічних реакціях і подразненнях шкіри.

Олія ромашки проявляє виражений заспокійливий та антипруритичний ефект, що робить її особливо корисною при чутливій та подразненій шкірі. Вона сприяє нормалізації бар'єрної функції епідермісу та зменшенню трансепідермальної втрати вологи, що позитивно впливає на стан сухої та пошкодженої шкіри.

Завдяки антисептичним і антибактеріальним властивостям олія ромашки застосовується для профілактики вторинного інфікування ушкоджень шкіри та у складі комплексної терапії поверхневих ран, опіків і тріщин. Крім того, наявність антиоксидантних компонентів забезпечує захист клітин шкіри від оксидативного стресу та сприяє процесам регенерації.

У дерматологічній і фармацевтичній практиці олію ромашки використовують як активний або допоміжний компонент у складі мазей, кремів, гелів, емульсій і екстемпоральних лікарських форм. Вона характеризується доброю переносимістю, проте потребує обережного застосування у осіб із підвищеною чутливістю до рослин родини айстрових.

Таким чином, олія ромашки займає важливе місце в дерматології як ефективний фітозасіб місцевої дії, що поєднує протизапальні, антисептичні, заспокійливі та регенераторні властивості.

Використання вівса посівного (*Avena sativa*) з лікувальною метою має багатовікову історію. Перші згадки про застосування вівса для догляду за шкірою зустрічаються ще в античних джерелах, де відвари та настої вівсяного зерна використовували для пом'якшення шкіри, зменшення подразнення та лікування запальних процесів.

У середньовічній медицині вівсяні ванни та компреси застосовували при свербіжі, екземі, дерматитах і ранах, що погано загоюються.

У XIX–XX століттях інтерес до вівса в дерматології значно зріс у зв'язку з розвитком фітотерапії та фармацевтичних технологій. Було встановлено, що біологічно активні речовини вівса чинять виражений протизапальний і заспокійливий вплив на шкіру. Це сприяло впровадженню вівсяних екстрактів у складі мазей, кремів, присипок і ванн для лікування atopічного дерматиту, алергічних висипів та подразнень.

Сучасна дерматологія широко використовує стандартизовані сухі екстракти вівса, що дозволяє забезпечити відтворюваність складу, стабільність і прогнозовану фармакологічну дію лікарських та косметичних засобів.

## **Фармакологічні ефекти сухого екстракту вівса**

Сухий екстракт вівса характеризується багатим хімічним складом, який зумовлює його різнопланову дерматологічну активність. Основними біологічно активними компонентами є  $\beta$ -глюкани, флавоноїди, сапоніни, авенантраміди, фенольні сполуки, вітаміни групи В та мікроелементи.

### **Протизапальна дія.**

Екстракт вівса здатний інгібувати продукцію прозапальних цитокінів і медіаторів запалення, що сприяє зменшенню еритеми, набряку та свербіжжю. Авенантраміди, характерні для вівса, відіграють ключову роль у зниженні запальної реакції шкіри та пригніченні оксидативного стресу.

### **Дерматопротекторний та пом'якшувальний ефект.**

Завдяки високому вмісту полісахаридів екстракт вівса утворює на поверхні шкіри захисну плівку, яка зменшує трансепідермальну втрату вологи та сприяє відновленню бар'єрної функції епідермісу. Це особливо важливо при сухості шкіри, тріщинах і хронічних дерматозах.

### **Репаративна та ранозагоювальна дія.**

Екстракт вівса стимулює проліферацію клітин епідермісу, активує синтез колагену та сприяє прискоренню процесів регенерації. Ці властивості обґрунтовують його застосування при поверхневих ушкодженнях шкіри, мікротріщинах і ранах, у тому числі у пацієнтів із цукровим діабетом.

### **Антиоксидантний ефект.**

Фенольні сполуки та авенантраміди нейтралізують активні форми кисню, зменшуючи оксидативне пошкодження клітин шкіри. Це сприяє уповільненню процесів старіння шкіри та зниженню ризику розвитку хронічного запалення.

### **Антипруритичний та заспокійливий ефект.**

Екстракт вівса знижує інтенсивність свербіжжю та подразнення шкіри, що робить його особливо цінним у лікуванні атопічного дерматиту, контактних дерматитів і алергічних реакцій.

На сучасному етапі сухий екстракт вівса широко застосовується у складі дерматологічних лікарських засобів і лікувально-косметичних продуктів. Його включають до складу кремів, гелів, емульсій, мазей та екстемпоральних препаратів для місцевого застосування. Завдяки високому профілю безпеки екстракт вівса дозволений до використання у засобах для чутливої шкіри, а також у педіатричній та геріатричній практиці.

Таким чином, багатовіковий досвід застосування вівса, підтверджений сучасними фармакологічними дослідженнями, свідчить про доцільність використання сухого екстракту вівса у дерматології як ефективного, безпечного та науково обґрунтованого засобу місцевої дії.

Стосовно кількісного складу кожного з компонентів, вибір здійснювався на основі даних, наведених у літературних джерелах. (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

### Склад олійної фази мазі, що розробляється

Компонент	Кількість в складі мазі	
	%	г / краплі
Олія мигдалева	5	2,5
Олію нагідок (календули)	5	2,5
Олія ромашки	5	2,5
<i>Загальна маса олійної фази</i>	<i>15</i>	<i>7,5</i>

Для формування емульсійної системи було вибрано емульгатор Lanol P, який відзначається здатністю легко емульгуватись та сприяє створенню стійких емульсій з високим рівнем поглинання жирів навіть за умов значного вмісту жирної фази.

Даний емульгатор є продуктом виключно рослинного походження, розробленим у Франції, основним компонентом якого є пальмова олія, що забезпечує його високу якість і екологічну безпеку. З метою створення водної фази для емульсійної основи було застосовано ретельно очищену воду, що виконала роль базового інгредієнта у рецептурі.

Основним завданням дослідників стала необхідність визначення оптимальної кількості обраного емульгатора для забезпечення формування стабільної та довговічної емульсійної системи. Для проведення експерименту були підготовлені і детально досліджені різні зразки мазей, які відрізнялись рівнем концентрації емульгатора.

Враховувались рекомендації щодо мінімальної рекомендованої концентрації, яка складає 2% від загальної маси мазі, та максимально дозволеної, що може сягати до 10% (Табл. 3.4).

Таким чином, було здійснено ретельний аналіз ефективності кожного зразка для визначення найкращих умов використання емульгатора в подальшому виробництві.

Таблиця 3.4.

### Розробка зразків мазей

Назва компоненту	%	Склад №				
		1	2	3	4	5
Олія мигдалева	5	2,5				
Олія календули	5	2,5				
Олія ромашки	5	2,5				
Екстракт вівса	10	5,0				
Lanol P	2-10%	1,0 (2%)	2,0 (4%)	3,0 (6%)	4,0 (8%)	5,0 (10%)
Вода очищена	до 100	36,5 мл	35,5 мл	34,5 мл	33,5 мл	32,5 мл
<i>Усього</i>	<i>100</i>	<i>50,0</i>	<i>50,0</i>	<i>50,0</i>	<i>50,0</i>	<i>50,0</i>

Зразки мазей були створені з урахуванням фізико-хімічних характеристик їхніх компонентів. Склад мазі включає речовини з різними властивостями, які визначають спосіб їхнього введення:

- Для приготування суміші рослинних жирних олій були використані олії мигдалю, календули та ромашки, які добре взаємодіють між собою;

- Екстракт вівса є водорозчинним компонентом, тому його змішували з визначеною кількістю очищеної води;

- Емульгатор першого типу Lanol P згідно літературних джерел має вводиться до олійної фази. Його добавляли до суміші жирних олій (мигдалю, нагідок та ромашки), постійно підтримуючи оптимальну температуру суміші. Найкраща температура для введення цього емульгатора становить близько 60°C.

Зразки мазей оцінювали за показниками, наведеними в розділі 2, а саме за зовнішнім виглядом, кольором, запахом, зручністю нанесення, значенням кислотності (pH), термостабільністю та колоїдною стабільністю. Результати експериментальних досліджень подано в таблицях 3.5–3.9.

Таблиця 3.5.

### Органолептичні показники зразка № 1 (Lanol P, 2%)

Показни к	Час			
	після приготуванн я	24 год	48 год	72 год
1	2	3	4	5
Колір	Білий із жовтуватим відтінком	Білий із жовтуватим відтінком	Білий із жовтуватим відтінком	Білий із жовтуватим відтінком
Запах	специфічний	специфічний	специфічний	специфічний
Однорід- ність	однорідний	Маса неоднорідна, із помітним розшарування м і появою крапель олії на поверхні.	Маса неоднорідна, із помітним розшарування м і появою крапель олії на поверхні.	Маса неоднорідна, із помітним розшарування м і появою крапель олії на поверхні.

pH	5,8	Визначення не проводили	Визначення не проводили	Визначення не проводили
----	-----	----------------------------	----------------------------	----------------------------

N=3.

Таблиця 3.6.

**Органолептичні показники зразка № 2 (Lanol P, 4%)**

Показни к	Час			
	після приготуванн я	24 год	48 год	72 год
1	2	3	4	5
Колір	Білий із жовтуватим відтінком	Білий із жовтуватим відтінком	Білий із жовтуватим відтінком	Білий із жовтуватим відтінком
Запах	специфічний	специфічни й	специфічний	специфічний
Однорід- ність	Однорідний	Однорідний	Маса неоднорідна, із помітним розшарування м і появою крапель олії на поверхні.	Маса неоднорідна, із помітним розшарування м і появою крапель олії на поверхні.
pH	6,1	6,3	-	-

N=3.

Розшарування зразка мазі з виділенням крапель олії на поверхні свідчить про недостатню емульсійну стабільність системи, що, ймовірно, зумовлено невідповідним вмістом емульгатора або порушенням балансу між гідрофільною та ліпофільною фазами.

З даних таблиць видно, що зразок 1 через 1 добу після приготування розшарується з виділенням крапель олії на поверхні мажевої маси, тому в ньому не проводили визначення рН та виключили його з подальших досліджень.

Таблиця 3.7.

**Органолептичні показники зразка № 3 (Lanol P, 6 %)**

Показник	Час			
	після приготування	24 год	48 год	72 год
1	2	3	4	5
Колір	Білий із жовтуватим відтінком			
Запах	специфічний	специфічний	специфічний	специфічний
Однорідність	Однорідна маса	Однорідна маса	Розшарування	Розшарування
рН	6,6	6,6	-	-

N=3.

У зразках під номерами 2 та 3 вже через 48 годин після початку спостережень були виявлені чіткі ознаки процесу розшарування.

Унаслідок цього було вирішено не проводити визначення показника рН для цих зразків. З огляду на їхню невідповідність критеріям стабільності, зазначені зразки були вилучені з подальшого етапу досліджень.

Зразок під номером 4 демонстрували стабільність протягом трьох діб, протягом яких здійснювалися спостереження для оцінки їхніх властивостей. Завдяки цьому було обрано саме ця композиція.

**Органолептичні показники зразка № 4 (Lanol P, 8 %)**

Показник	Час			
	після приготування	24 год	48 год	72 год
1	2	3	4	5
Колір	Білий із жовтуватим відтінком	Білий із жовтуватим відтінком	Білий із жовтуватим відтінком	Білий із жовтуватим відтінком
Запах	специфічний	специфічний	специфічний	специфічний
Однорід- ність	+	+	+	+
pH	6,3	6,5	6,7	6,3

N=3

**Органолептичні показники зразка № 5 (Lanol P, 10%)**

Показник	Термін зберігання			
	після приготування	24 год	48 год	72 год
1	2	3	4	5
Колір	Білий із жовтуватим відтінком	Білий із жовтуватим відтінком	Білий із жовтуватим відтінком	Білий із жовтуватим відтінком
Запах	специфічний	специфічний	специфічний	специфічний
Однорідність	+	+	-	-
pH	6,2	6,3	6,3	6,2

N=3

### **3.3. Опис технологічного процесу приготування крему**

Емульсійні мазі належать до м'яких лікарських форм, основу яких становить система типу «олія у воді» (о/в) або «вода в олії» (в/о), стабілізована емульгаторами. Вибір типу емульсії визначається фізико-хімічними властивостями активних фармацевтичних інгредієнтів, призначенням лікарського засобу та бажаними реологічними характеристиками готової форми.

#### **Підготовка сировини**

На початковому етапі здійснюють підготовку активних і допоміжних речовин, що включає зважування компонентів відповідно до рецептури, перевірку їх якості та відповідності нормативній документації. Жиророзчинні компоненти (олії, емульгатори ліпофільної природи) відносять до олійної фази, тоді як водорозчинні речовини та гідрофільні компоненти — до водної фази.

#### **Приготування фаз**

Олійну фазу готують шляхом розплавлення жирних компонентів та емульгатора на водяній бані при температурі 65–75 °С до утворення однорідної маси. Водну фазу готують окремо, розчиняючи водорозчинні активні речовини у очищеній воді або водному розчині допоміжних речовин при аналогічній температурі.

#### **Емульгування**

Після досягнення однакової температури обох фаз водну фазу повільно вводять в олійну або навпаки (залежно від типу емульсії) при постійному інтенсивному перемішуванні. Процес емульгування здійснюють до утворення стабільної, однорідної емульсійної системи без ознак розшарування.

#### **Охолодження та введення термолабільних речовин**

Отриману емульсію охолоджують до температури 35–40 °С, після чого вводять термолабільні компоненти, такі як екстракти лікарських рослин,

ефірні олії, консерванти або ароматизатори. Перемішування продовжують до повної гомогенізації мазі.

### **Гомогенізація**

Для покращення дисперсності та стабільності емульсійної мазі здійснюють додаткову гомогенізацію механічними або ручними методами до отримання пластичної, однорідної консистенції.

### **Контроль якості та фасування**

Готову мазь піддають контролю якості за органолептичними показниками (зовнішній вигляд, колір, запах), фізико-хімічними параметрами (рН, однорідність, стабільність) та, за необхідності, мікробіологічними показниками. Після цього мазь фасують у відповідну тару та маркують згідно з чинними вимогами. Блок-схема технології та контролю якості наведена на рисунку 3.4.

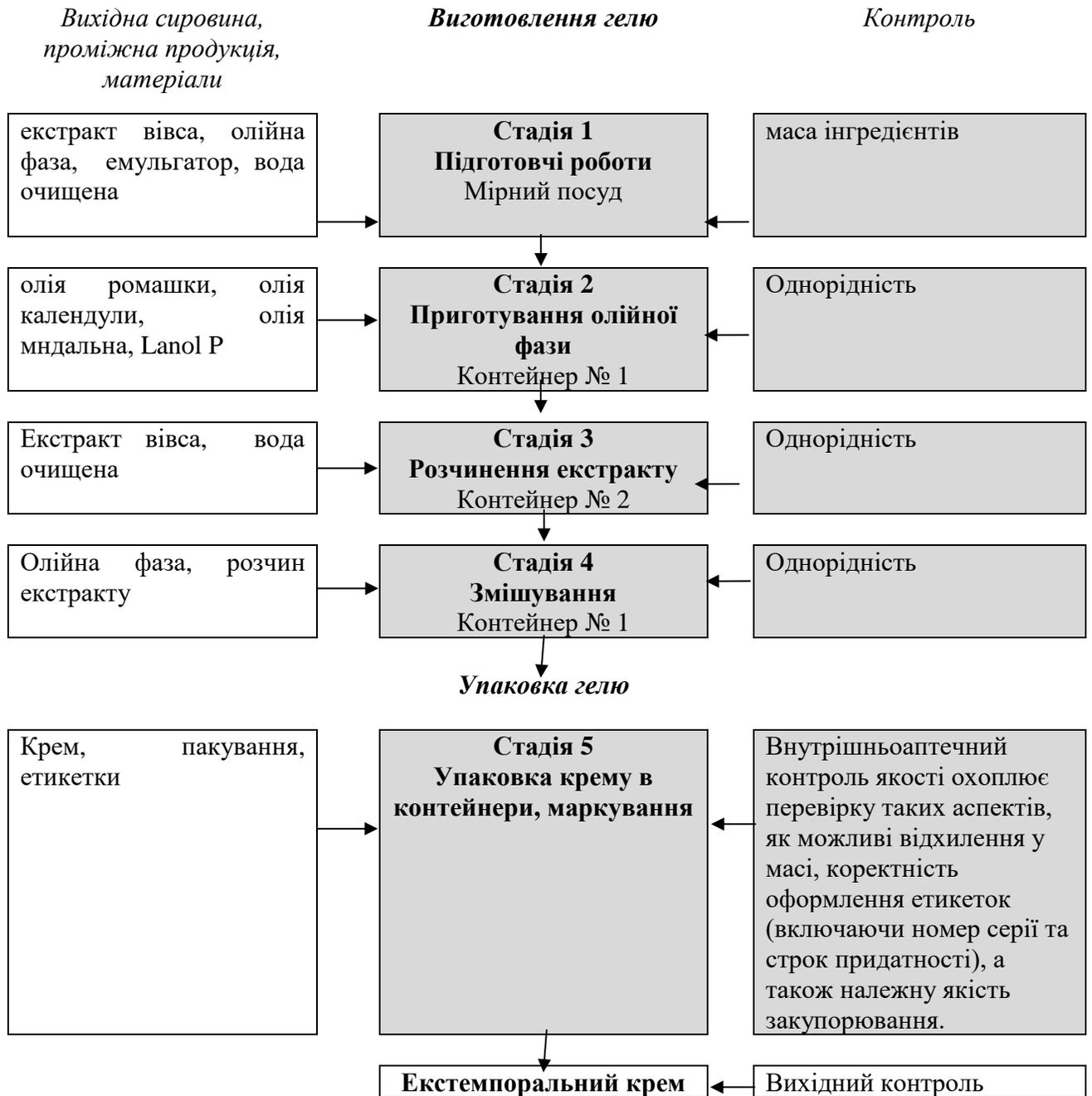


Рис. 3.4. Технологічна схема приготування крему в аптечних умовах

Готовий крем відрізняється однорідною текстурою і приємним характерним ароматом. Після приготування його розподіляють по скляних або пластикових контейнерах та герметично запаковують.

### Висновки до розділу 3

1. На основі проведених теоретичних та експериментальних досліджень було визначено оптимальний склад екстемпорального крему, що містить сухий екстракт вівса. Цей крем розроблено з урахуванням фармакологічних властивостей активного компонента, який має протизапальну, регенераційну та антисептичну дію.
2. Теоретичні дослідження підтвердили, що екстракт вівса сприяє прискоренню процесів загоєння тканин та зменшує прояви запалення. Завдяки цьому крем може бути ефективним у лікуванні поверхневих ушкоджень шкіри, опіків, дерматитів та інших захворювань шкіри при цукровому діабеті.
3. Розроблений склад крему забезпечує комфортне застосування, рівномірний розподіл на поверхні шкіри та оптимальне проникнення активних речовин у глибокі шари епідермісу..
4. Дослідження підтвердили, що раціональний склад гелю, який включає емульгатор Lanol P у концентрації 8%, забезпечує оптимальні властивості продукту. Обрана основа демонструє високі структурні, механічні та фізико-хімічні характеристики, які відповідають потребам споживачів.
5. На основі проведених досліджень була створена ефективна технологія приготування крему, придатна для використання в умовах аптек.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Проведено ґрунтовний аналіз сучасних наукових джерел, присвячених вивченню вівса посівного (*Avena sativa*), його хімічного складу, фармакологічних властивостей та можливостей застосування у фармацевтичній практиці. Окрему увагу приділено використанню лікарських засобів на основі рослинної сировини у складі комплексної терапії дерматологічних патологій при цукровому діабеті, що дозволило визначити перспективність обраного фітосубстрату.
2. Базуючись на теоретичних та експериментальних дослідженнях обґрунтовано склад екстемпорального крему з екстрактом вівса.
3. Дослідження, які провели дозволили підібрати раціональний склад матрицю крему – емульгатор – Lanol P у концентрації 8%. Показано, що обрана основа має оптимальні для споживача структурні, механічні та фізико-хімічні властивості.
4. На основі проведених досліджень була створена ефективна технологія приготування крему, придатна для використання в умовах аптек.
5. Встановлено, що розроблений крем має властивості, що забезпечують його пластичність та зручність нанесення на уражені ділянки. Така структура крему сприяє його стабільності під час виготовлення та використання.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Diabetic Wound Repair: From Mechanism to Therapeutic Opportunities / R. Wang et al. *MedComm* (2020). 2025. Vol. 6(10). P. e70406. DOI: 10.1002/mco2.70406.
2. Liu Z., Xu J., Wang X. Bioactive hemostatic materials: a new strategy for promoting wound healing and tissue regeneration. *MedComm*. 2025. Vol 6. P. e70113.
3. Injectable and Microporous Microgel-Fiber Granular Hydrogel Loaded With Bioglass and siRNA for Promoting Diabetic Wound Healing. / Y. Li et al. *Small*. 2024. Vol. 20(19). P. e2309599.
4. 45S5 Bioglass R© Works Synergistically With siRNA to Downregulate the Expression of Matrix Metalloproteinase-9 in Diabetic Wounds / Y. Li et al. *Acta Biomaterialia*. 2022. Vol. 145. P. 372–389.
5. Extracellular Vesicles Derived From Adipose-Derived Stem Cells Accelerate Diabetic Wound Healing by Suppressing the Expression of Matrix Metalloproteinase-9 / J. W. Wang et al. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2022. Vol. 23. P. 894–901.
6. Gelatin Microspheres Based on H8-Loaded Macrophage Membrane Vesicles to Promote Wound Healing in Diabetic Mice / J. Li et al. *ACS Biomaterials Science Engineering*. 2024. Vol. 10. P. 2251–2269.
7. A Novel Matrix Metalloproteinases-cleavable Hydrogel Loading Deferoxamine Accelerates Diabetic Wound Healing / N. Li et al. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2022. Vol. 222. P. 1551–1559.
8. Wireless Matrix Metalloproteinase Sensing by Smart Wound Dressing With Controlled Antibacterial Nanoparticles Release Toward Chronic Wound Management / P. Deng et al. *Biosensors and Bioelectronics*. 2025. Vol. 268. P. 116860.

9. Effect of Horse-chestnut Seed Extract on Matrix Metalloproteinase-1 and -9 During Diabetic Wound Healing / H. Aksoy et al. *Journal of Food Biochemistry*. 2019. Vol. 43. P. e12758.
10. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes IWGDF 2023 update / M. Monteiro-Soares et al. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2023. Vol. 40(3). P. 6–7.
11. Питляк М. С. Мобільна кіберфізична система моніторингу стану здоров'я пацієнтів із цукровим діабетом : кваліфікаційна робота. Харків, 2024. 125 с.
12. Солтик О. Використання аналізатора складу тіла в оцінці здоров'я студентської молоді. *Physical Culture and Sport: Scientific Perspective*. 2025. Vol. 2(1). P. 220–224.
13. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
14. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 / розроб.: М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2015. 315 с.
15. Опіки : Клінічна настанова, заснована на доказах / МОЗ України. Київ, 2020. 32 с.
16. Пелехін В. В. Антисептичні та дезінфекційні засоби. *Енциклопедія сучасної України*. Київ : Інститут енциклопедичних досліджень НАН України, 2016. 650 с.
17. Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки : Наказ МОЗ України від 17.10.12 р. № 812. *Офіційний вісник України*. 2012. № 87. 28 с.

- 18.Ржевська Н. О. Технологія та стандартизація лікарських форм. Київ : Медпреса, 2014. 295 с.
- 19.Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / розроб.: М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 33 с.
- 20.СРМР/ЕWP/1080/00 Rev.2 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus», — 1 January 2024 [«Керівництво щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування або профілактики цукрового діабету», — 1 січня 2024]
- 21.Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/ed20120101/stru2> (дата звернення: 20.11.2025).
- 22.Лікарські засоби. Загальні міркування щодо проведення клінічних досліджень : Настанова СТ-Н МОЗУ 42–7.16:2025 / М. Бабенко та ін. Київ : МОЗ України, 2025. 56 с.
- 23.СРМР/ЕWP/1080/00 Rev. 2 «Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus», — 1 January 2024 (Керівництво щодо клінічних досліджень лікарських засобів для лікування та профілактики цукрового діабету, — 1 січня 2024).
- 24.Ковалевська І. В. Теоретичне та експериментальне обґрунтування створення твердих дисперсій при розробці комплексних препаратів для лікування цукрового діабету II типу : автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук : 15.00.01 / НФаУ. Харків : НФаУ, 2020. 42 с.
- 25.Лебедин А. М., Назаркіна В. М. Дослідження захворюваності на цукровий діабет. *Нанотехнології і наноматеріали у фармації та медицині* : матеріали V Всеукр. наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 23 квіт. 2021 р. Харків : НФаУ, 2021. С. 45.
- 26.Карабут Л. В., Матвійчук О. П. Цукровий діабет як хвороба цивілізації. *Сучасні досягнення фармацевтичної науки в створенні та стандартизації*

- лікарських засобів і дієтичних добавок, що містять компоненти природного походження : матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 14 квіт. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 115.
27. Попова І. А., Пилипенко В. Д. Фармацевтичне забезпечення хворих на цукровий діабет. *Формування Національної лікарської політики за умов впровадження медичного страхування: питання освіти, теорії та практики* : матеріали VII Всеукр. наук.-практ. конф., м. Харків, 13-14 берез. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 516–518.
28. Дубіна І. О., Перець О. В. Цукровий діабет: розгляд проблеми на національному рівні. *Youth Pharmacy Science* : матеріали IV Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 6-7 груд. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 241.
29. Szczepanowska J., Reich A., Szepietowski J. C. Emollients improve treatment results with topical corticosteroids in childhood atopic dermatitis: a randomized comparative study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008. Vol.19(7). P. 614–8. DOI: [10.1111/j.1399-3038.2007.00706.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00706.x).
30. Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis / K. Horimuka et al. *J. Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 134(4). P. 824–830. P. e6. DOI: [10.1016/j.jaci.2014.07.060](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.060).
31. Loden M. The increase in skin hydration after application of emollients with different amounts of lipids. *Acta Derm. Venereol.* 1992. Vol. 72(5). P. 327–30.
32. Urea uptake enhances barrier function and antimicrobial defense in humans by regulating epidermal gene expression / S. Grether-Beck et al. *J. Invest. Dermatol.* 2012. Vol. 132(6). P. 1561–72. DOI: [10.1038/jid.2012.42](https://doi.org/10.1038/jid.2012.42).
33. Clinical practice guidelines for the Management of Atopic Dermatitis 2016 / H. Saeki et al. *J. Dermatol.* 2016. Vol. 43. P. 1117–1145. DOI: [10.1111/1346-8138.13392](https://doi.org/10.1111/1346-8138.13392).

34. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: a randomized, investigator-blinded, controlled study / T. Fukuie et al. *J. Dermatol.* 2016. Vol. 43. P. 1283–1292. DOI: 10.1111/1346-8138.13408.
35. Feldmann R. J., Maibach H. I. Regional variation in percutaneous penetration of <sup>14</sup>C cortisol in man. *J. Invest Dermatol.* 1967. Vol. 48(2). P. 181–183.
36. Long C. C., Finlay A. Y., Averill R. W. The rule of hand: 4 hand areas = 2 FTU = 1 g. *Arch. Dermatol.* 1992. Vol. 128(8). P. 1129–1130.
37. The effect of tacrolimus compared with betamethasone valerate on the skin barrier in volunteers with quiescent atopic dermatitis / S. G. Danby et al. *Br. J. Dermatol.* 2014. Vol. 170(4). P. 914–921. DOI: 10.1111/bjd.12778.
38. Antille C., Saurat J. H, Lubbe J. Induction of rosaceiform dermatitis during treatment of facial inflammatory dermatoses with tacrolimus ointment. *Arch. Dermatol.* 2004. Vol. 140(4). P. 457–460. DOI: 10.1001/archderm.140.4.457.
39. Rosaceiform dermatitis associated with topical tacrolimus treatment / S. Fujiwara et al. *J. Am Acad Dermatol.* 2010. Vol. 62(6). P. 1050–1052. DOI: 10.1016/j.jaad.2009.01.029.