

УДК 615.28:615.276:615.454.1:615.011/.012]-092:617.57/.58-089.873-036.82
<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2025.4.348296>

О.А. Рубан^{1, ID}
С.Ю. Штриголь^{1*, ID}
І.В. Ковалевська^{1, ID}
Г.Д. Сліпченко^{1, ID}
Ю.С. Маслій^{2, ID}
Н.А. Гербіна^{2, ID}
О.І. Іванюк^{1, ID}
М.О. Гуторка^{1, ID}
Д.К. Кирилов^{1, ID}
О.Д. Мекленбурцев^{1, ID}

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ТА РАНОТЕНЗИОМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ СКЛАДУ КРЕМУ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ В ГОСТРОМУ ТА ПІСЛЯГОСТРОМУ РЕАБІЛІТАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ АМПУТАЦІЇ КІНЦІВКИ

Національний фармацевтичний університет¹
вул. Григорія Сковороди, 53, Харків, 61002, Україна
Литовський університет наук про здоров'я²
вул. Micevičiaus, 9, Каунас, 44307, Литва
National university of pharmacy¹
Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, 61002, Ukraine
Lithuanian University of Health Sciences²
Micevičiaus str., 9, Kaunas, 44307, Lithuania
*e-mail: shtrygol@ukr.net

Цитування: Медичні перспективи. 2025. Т. 30, № 4. С. 184-198

Cited: Medicni perspektivi. 2025;30(4):184-198

Ключові слова: кукса, м'який лікарський засіб, крем, реабілітація, мірамістин, глюкозаміну гідрохлорид, структурно-механічні дослідження, фармакологічний скринінг

Key words: stump, a soft medicine, cream, miramistin, glucosamine hydrochloride, texture profile analysis, pharmacological screening

Реферат. Фізико-хімічні та ранотензіометричні дослідження при розробці складу крему для використання в гострому та післягострому реабілітаційному періоді після ампутації кінцівки. Рубан О.А., Штриголь С.Ю., Ковалевська І.В., Сліпченко Г.Д., Маслій Ю.С., Гербіна Н.А., Іванюк О.І., Гуторка М.О., Кирилов Д.К., Мекленбурцев О.Д. Повномасштабна війна в Україні призвела до гуманітарної кризи та істотно перевантажила систему охорони здоров'я, особливо в напрямках травматології, реабілітації та медичного супроводу осіб з інвалідністю. За період 2022-2024 років в Україні зареєстровано понад 90 тисяч ампутацій, переважно нижніх кінцівок, що зумовило зростання потреби в сучасних засобах догляду та реабілітації. Особливе значення при цьому набуває забезпечення належного догляду за куксою – ключової, але часто недооціненої складової процесу відновлення після ампутації. Метою нашого дослідження були наукове обґрунтування, розробка та дослідження складу м'якого лікарського засобу на основі сучасних допоміжних речовин й активних фармацевтичних інгредієнтів (глюкозаміну гідрохлориду, мірамістину, декспантенолу, вітаміну D) для догляду за куксою після ампутації. Для досягнення мети дослідження було проведено комплексне вивчення фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей розроблюваних зразків, а також оцінено їхню фармакологічну (репаративну) ефективність за показником міцності рубця на моделі лінійної різаної рани. Установлено, що вміст емульгатора істотно впливає на структурно-механічні та адгезивні властивості зразків кремів для догляду за куксою. Найкращий баланс показників зареєстровано в зразку з 5% емульгатора. Фармакологічно найефективнішими виявились зразки з глюкозаміну гідрохлоридом та з глюкозаміну гідрохлоридом і мірамістином, що на моделі різаної лінійної рани в шурів перевершили препарат порівняння гель «Пантестин-Дарниця». Ці зразки статистично значуще збільшили міцність рубця, тоді як гель «Пантестин-Дарниця» – на рівні тенденції. Установлено, що варіація вмісту емульгатора, гліцерину та силікону істотно впливає на структурно-механічні, текстурні та біоадгезивні властивості кремів. Зразки з оптимальним співвідношенням цих речовин демонстрували високу стабільність, однорідність мікроструктури та достатній рівень адгезії до шкіри, зокрема в умовах, що імітують наявність поту. Таким чином, отримано перспективну формулу, що може бути використана для подальших доклінічних і клінічних досліджень та впроваджена в практику догляду за куксою в пацієнтів після ампутацій нижніх кінцівок.

Abstract. Physicochemical and wound tensile-strength studies in the development of a cream formulation for application during the acute and post-acute rehabilitation phases following limb amputation. Ruban O.A., Shtrygol' S.Yu., Kovalevska I.V., Slipchenko H.D., Maslii Y.S., Herbina N.A., Ivaniuk O.I., Hutorka M.O., Kyrylov D.K., Meklenburtsev O.D. The full-scale war in Ukraine has led to a humanitarian crisis and has placed a significant burden on the healthcare system, particularly in the fields of traumatology, rehabilitation, and medical support for disabled people. From 2022 to 2024, more than 90,000 amputations were documented in Ukraine, most amputations are of the lower limbs, which created an increased demand for modern healthcare and rehabilitation products. Particularly important became ensuring proper stump care – a key component of the amputation recovery process, which is often underestimated. The aim of this study was the scientific substantiation, development, and testing of the composition of a semisolid medicinal formulation based on modern excipients and active pharmaceutical ingredients (glucosamine hydrochloride, miramistin, dexpanthenol, vitamin D) for stump care after amputation. To achieve this goal, a comprehensive study of the physico-chemical and structure-mechanical properties of the developed samples was carried out, as well as an evaluation of their pharmacological (reparative) effectiveness using scar tensile strength as a parameter in a linear incision wound model. It was established that the emulsifier content significantly affects the structure-mechanical and adhesive properties of creams intended for stump care. The best ratio of parameters was observed in the sample containing 5% emulsifier. The bioadhesion of creams decreases under the influence of electrolytes. The most pharmacologically effective were prototype formulations with glucosamine hydrochloride alone and in combination with miramistin, which outperformed the comparison drug (gel Pantestin-Darnitsa) in a model of a linear cut wound in rats. These formulations produced a statistically significant increase in scar tensile strength, while gel Pantestin-Darnitsa was at the trend level. It was shown that variations in the content of emulsifier, glycerin, and silicone components significantly influence the structural-mechanical, microstructural, and bioadhesive properties of the formulation. Samples with the optimal ratio of these components demonstrated high stability, uniform microstructure, and a sufficient level of skin adhesion, for instance, under conditions that simulate skin perspiration. Thus, a promising formulation has been obtained, which can be further used in preclinical and clinical studies and implemented into stump care practice for patients after lower limb amputations.

Повномасштабна війна в Україні стала не лише гуманітарною трагедією, але й спричинила безпрецедентне навантаження на систему охорони здоров'я, зокрема в напрямках травматології, реабілітації та медико-соціального супроводу осіб з інвалідністю [1]. За офіційними даними, з 2022 до 2024 року в Україні було здійснено понад 90 тисяч ампутацій, більшість з яких – нижніх кінцівок [2, 3, 4]. Це зумовлює зростання потреби в сучасних медичних продуктах, здатних забезпечити високоякісну реабілітацію постраждалих, з акцентом на догляді за куксою – важливий, але часто недооцінений етап цього процесу [5].

Кукса після ампутації є анатомічно та фізіологічно вразливою ділянкою, яка потребує особливого догляду з метою запобігання мацераціям, запаленню, алергічним реакціям, інфікуванню, а також формуванню болючих рубців [6]. Належна гігієна, зволоження, протизапальна та репаративна дія – ключові аспекти для створення добре сформованої культи, яка забезпечить тривале, безболісне та ефективне використання протеза [7]. Якщо кукса уражена інфекційним процесом, доцільно застосовувати місцеві засоби з антимікробним (антисептичним) ефектом [8]. Це обґрунтовує потребу у створенні низки таких засобів з різним складом та фармакологічними властивостями, що забезпечить диференційоване застосування препаратів залежно від стану кукси.

Попри наявність на міжнародному ринку низки косметичних та парафармацевтичних засобів для догляду за куксою (зокрема виробництва ALPS, Ottobock тощо), в Україні існує дефіцит доступних лікарських препаратів з оптимальним поєднанням дерматотропної, протизапальної, регенерувальної, зволожувальної та протимікробної дії [9]. Відсутність вітчизняного препарату ускладнює відновлення та підвищує ризики ускладнень у пацієнтів після протезування, зокрема в умовах військових шпиталів і центрів реабілітації. Отже, розробка вітчизняних м'яких лікарських засобів для догляду за куксою після ампутації є не лише науково-практично обґрунтованою, але й стратегічно важливою в межах медико-фармацевтичного супроводу пацієнтів з інвалідністю внаслідок війни.

Метою нашого дослідження були наукове обґрунтування, фармакологічний скринінг, розробка та дослідження складу м'якого лікарського засобу на основі сучасних допоміжних речовин й активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) для догляду за куксою після ампутації. Дослідження охоплює вивчення фізико-хімічних та структурно-механічних властивостей зразків розроблюваного засобу, з'ясування їх фармакологічної (репаративної) ефективності на стандартній моделі лінійної різаної рани за впливом на міцність рубця.

Запропонований підхід, що інтегрує принципи фармацевтичної технології, клінічної медицини та реабілітології, спрямовано на створення доступного, безпечного та ефективного препарату для поліпшення якості життя пацієнтів в умовах післявоєнного відновлення системи охорони здоров'я. Також створення нових вітчизняних м'яких лікарських засобів для догляду за куксою після ампутації є важливим кроком до комплексного забезпечення медичної, соціальної та психологічної підтримки пацієнтів з наслідками бойових травм.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводилися на базі кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів і кафедри фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету (НФаУ) в Україні та на кафедрі технології ліків та соціальної фармації Литовського університету наук про здоров'я (м. Каунас, Литва).

Як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) в складі препарату запропоновано використовувати глюкозаміну гідрохлорид (Г г/х) та мірамістин [10, 11, 12]. Їхні фармакологічні та біофармацевтичні властивості наведено в таблиці 1.

Отже, комбінація Г г/х як регенеранту та біологічного стимулятора синтезу разом з антисептиком широкої дії мірамістином, що забезпе-

чить захист шкіри кукси від інфекцій, сприятиме відновленню цілісності шкіри та підвищенню її стійкості до механічного впливу протеза, оптимальні умови для профілактики дерматиту, мацерацій та вторинних ускладнень. У фармацевтичних розробках Г г/х застосовують у складі гелів та кремів для стимуляції грануляційної тканини та прискорення загоєння ран. У концентрації 1% глюкозамін забезпечує достатню біологічну активність для місцевого застосування, але не перевищує межу безпечності. Її можна вважати оптимальною для підтримки репаративних процесів у шкірі кукси, де потрібна делікатна стимуляція без ризику гіперосмотичного ефекту. Мірамістин для місцевого використання зазвичай застосовується в концентрації 0,01-0,1%. Концентрація 0,05% забезпечує антисептичний ефект без подразнення шкіри, не викликає сухості чи пошкодження епітелію. Отже, для проведення досліджень було визначено оптимальний кількісний склад АФІ крему, який містить 1% глюкозаміну гідрохлориду та 0,05% мірамістину. Така комбінація спрямована на баланс між репаративними та антисептичними властивостями, що є перспективним напрямом у догляді за куксою після протезування.

Таблиця 1

Переваги використання глюкозаміну гідрохлориду та мірамістину в складі препарату для догляду за куксою

Глюкозаміну гідрохлорид	Мірамістин
Стимуляція регенерації тканин: бере участь у синтезі глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти, що прискорює загоєння тканин кукси. Підтримка структурної цілісності шкіри: зміцнює міжклітинний матрикс, поліпшує бар'єрні функції епідермісу, знижуючи ризик мікротравм і втрати вологості. М'яка протизапальна дія: сприяє зниженню субклінічного запалення шкіри, зменшує біль, подразнення, збільшує комфорт за носіння протезів. Поліпшення трофіки тканин: нормалізує обмін речовин у шкірі та підшкірній клітковині, особливо в зонах зниженої циркуляції крові (що типово для кукси). Безпечність за тривалого зовнішнього застосування: не викликає подразнень чи алергічних реакцій за локального використання (на відміну від, наприклад, ментолу, камфори або анальгетиків з подразнювальною дією).	Широкий антимікробний спектр: ефективно знищує грампозитивні (включно з MRSA) та грамнегативні бактерії, гриби (зокрема <i>Candida albicans</i>), віруси, що знижує ризик вторинного інфікування шкіри кукси. Висока біосумісність: не ушкоджує здорові тканини, не викликає подразнення, алергії або болю при нанесенні на пошкоджену або рубцеву шкіру. Не накопичується в тканинах: безпечний за тривалого застосування, що важливо в процесі тривалої реабілітації. Протизапальна дія: зменшує локальні прояви запалення – набряк, почервоніння, дискомфорт. Гігроскопічні властивості: допомагає зменшити вологість середовища під гніздом протеза, запобігає мацерації шкіри. Синергізм з іншими компонентами: добре поєднується з іншими активними речовинами, не інактивує антибіотики, регенеранти тощо.

Першим етапом роботи стало обґрунтування оптимального складу основи-носія. Основа є ключовою, адже саме вона повинна максимально сприяти досягненню бажаного терапевтичного ефекту. Об'єктом дослідження були зразки емуль-

сійних основ з різним вмістом силіконів та емульгатора Sisterna SP70-C з різним ступенем в'язкості. Для регулювання структурно-механічних показників м'якого лікарського засобу використано гліцерин. Критеріями для вибору

консерванту в складі препарату були безпечність та ефективність.

До складу модельних зразків основ входили: емульгатор: Sisterna SP70-C (CAS: 25168-73-4, 37318-31-3) 4-6%, Нідерланди, Royal Cosun; силікон: диметикон 350 (CAS: 63148-62-9/9006-65-9), Китай, Customized or Hony; консерванти: натрію бензоат (CAS: 532-32-1), Новохім, Україна; гідрофільний неводний розчинник: гліцерин (CAS: 56-81-5), Schmidt und Bretten, Німеччина; гідрофобна складова: олія виноградних кісточок (CAS: 8024-22-4), ТМ «Мирослав», Україна, та вода очищена (CAS: 7732-18-5).

Краплі олійної фази отриманих зразків спостерігали за допомогою оптичного мікроскопа Nikon DS-Fi1 (Токіо, Японія), камера якого була підключена до комп'ютера. Зображення збільшували в 100 разів. Для кожного зразка було відібрано 10 випадкових крапель олії та визначено їхній середній діаметр [13]. Оброблення фотографії з отриманням об'ємного зображення та аналізом дисперсності проводилося за допомогою програмного забезпечення DLT-Cam Viewer.

Тест на зворотне видавлювання проводили за допомогою насадки Back Extrusion Rig A/BE, встановленої на текстурному аналізаторі TA.XT Plus (Stable Micro Systems Ltd., Суррей, Великобританія). У стандартну ємність вносили 50,0 г зразка, який стискали диском діаметром 40 мм, що занурювався на глибину 10 мм зі швидкістю 2 мм/с. Результати оброблялися за допомогою програмного забезпечення Exponent Connect [14].

Тест на намазуваність проводили за допомогою насадки TTC Spreadability Rig HDP/SR на текстурному аналізаторі TA.XT Plus (Stable Micro Systems Ltd., Суррей, Великобританія), target depth – 5 mm, pre-test speed – 1.0 mm/s, test speed – 2.0 mm/s, post-test speed – 10 mm/s, hold time – 2 s [15].

Для визначення міцності біoadгезійного зв'язку використовували текстурний аналізатор STABLE MICRO SYSTEMS TA.XTplusC (Stable Micro Systems Ltd, Godalming, Surrey, UK). Зразок крему наносили шаром 3 мм у спеціальний отвір діаметром 10 мм між двома пластинами. Потім до приладу прикладали зонд P/0,5R із зусиллям 5 Н протягом 60 секунд. Після цього зонд відривався від поверхні крему, а прилад фіксував показники адгезійної здатності. Дослідження проводили при температурі 37°C із додаванням 1-2 крапель розчину натрію хлориду [16].

Аналіз коефіцієнта варіації (CV, %) допомагає визначити стабільність, відтворюваність або однорідність результатів вимірювання. Що менше CV, то стабільніший і більш передбачуваний показник. За загальноприйнятими критеріями

CV<10% – висока стабільність; CV 10-20% – помірна варіабельність; CV>20% – значна варіабельність. Цей коефіцієнт розраховували за допомогою програмного забезпечення TA.XTplus [17].

На другому етапі дослідження оцінювали репаративну ефективність низки зразків препарату на моделі асептичної лінійної різаної рани шкіри в щурів. Фармакологічне дослідження виконано в навчально-науковому інституті прикладної фармації НФаУ. Протокол експериментів, що схвалено комісією з біоетики НФаУ (протокол № 13 від 13.03.2024 р.), відповідає вимогам Гельсінської декларації щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Директиви Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, що використовуються для наукових цілей (2010 р.) [18]. Репаративну дію зразків досліджували на моделі асептичної лінійної різаної рани шкіри в щурів [19]. В експерименті використано 34 дорослі білі щури-самці масою 250-300 г.

Під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг внутрішньоочеревинно) в асептичних умовах на попередньо депільованих міжлопаткових ділянках тулуба робили розтин довжиною 50 мм, накладали шовкові вузлові шви на відстані 10 мм один від одного та обробляли рану 5% спиртовим розчином йоду. Лікування ран починали безпосередньо після виходу тварин з наркозу шляхом щоденного одноразового нанесення кремів на ранову поверхню відкритим методом. Тварини були розподілені на 6 груп. Щури групи 1 (n=7) лікування не отримували – контрольна патологія (КП). Тваринам групи 2 (n=5) на рану наносили основу, групи 3 – препарат порівняння гель «Пантестин-Дарниця» (ПАТ «Фармацевтична фірма Дарниця», Дарниця, Україна). Вибір референтного препарату ґрунтувався на висновках про профіль його фармакологічної активності – ранозагоювальної дії декспантенолу (провітаміну пантотенової кислоти, що, як компонент коензиму А, бере участь у процесах біосинтезу в шкірі [19]) та антимікробного ефекту катіонного детергенту мірамістину [12]. Тваринам групи 4 (n=5) наносили зразок крему № 1ф, що містить Г г/х. Щури групи 5 (n=5) отримували крем № 2ф, до складу якого входять Г г/х, декспантенол та вітамін D. Щурам групи 6 наносили крем № 3ф, що містить Г г/х і мірамістин (склад зразків наведено в таблиці 9).

Розмір вибірки визначали з урахуванням вимог біоетики щодо мінімізації кількості експериментальних тварин, використовуючи методологічний підхід до визначення кількості щурів у групі на основі прийнятних у медико-біологічних дослідженнях значень розміру

ефекту (D) 2,0-2,5. Для D=2,5 розмір вибірки становить 5, для D=2,0 – 7 [20].

Протягом експериментальної терапії оцінювали стан рани, наявність гнійних ускладнень. Через 7 діб після моделювання лінійної рани щурів виводили з експерименту шляхом передозування тіопенталового наркозу. Вирізали ділянку шкіри з рубцем. Досліджували міцність рубця методом ранотензіометрії. Для цього один край шва закріплювали в стаціонарному затискувачі, а другий – у затискувачі з вантажем (ємність з водою). Наповнюючи ємність ранотензіометра водою, визначали масу, за якої шов розходиться. Міцність шва відповідає масі води, необхідної для розриву рубця. Репаративну активність (РА, %) розраховували за формулою [19]:

$$РА = \frac{(M_d - M_{kp})}{M_{kp}} \times 100\%,$$

де M_d — навантаження, за якого розходиться шов у щурів групи досліджуваного засобу, г; M_{kp} — навантаження, за якого розходиться шов у щурів групи КП, г. Для розрахунків РА використовували як середні, так і медіанні значення навантаження.

Кількісні дані обробляли статистично за ліцензійною програмою Statistica 10.0 (StatSoftInc., серійний номер STA999K347156-W) та Excel. Характер розподілу перевіряли за критерієм Шапіро-Вілکا, який показав відсутність нормального розподілу. З огляду на порівняння декількох груп статистичну значущість відмінностей визначали за непараметричним критерієм Краскела-Волліса з

апостеріорним порівнянням за критерієм Манна-Вітні для визначення, між якими саме групами наявні достовірні відмінності. Результати наведено як Me [Q25; Q75] та $M \pm m$. Відмінності вважали статистично значущими за $p < 0,05$ [21].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі виготовлено дослідні зразки, що містили Г г/х та мірамістин. Як основу використано емульсійну систему 1 роду, до складу якої вводили гліцерин як пенетратор та гідрофільний неводний розчинник, емульгатор Sisterna SP-70C, ковзну речовину диметикон 350, що сприятиме відсутності тертя за користування протезом. Олія виноградних кісточок у складі основи чинитиме пом'якшувальну дію на шкіру. Для отримання зразків м'якого лікарського засобу для догляду за куксою до гліцерину додавали емульгатор Sisterna SP-70C, суміш нагрівали до температури 65°C (фаза А). Окремо сплавляли на водяній бані при температурі 60-70°C олію кісточок винограду, диметикон 350 (фаза В). У необхідній кількості води (температура 50°C) розчиняли спочатку мірамістин, потім Г г/х та натрію бензоат (фаза С). За постійного перемішування зі швидкістю 1500 об./хв до фази А крапельно додавали фазу В (температура суміші 60-70°C) до отримання емульсії, до якої поступово додавали фазу С. Масу поступово охолоджували за перемішування зі швидкістю 1500 об./хв до температури 35°C.

Склад модельних зразків наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Склад модельних зразків

Речовина	Кількість, г	
	зразок № 1	зразок № 2
Глюкозаміну гідрохлорид	1,0	1,0
Мірамістин	0,05	0,05
Гліцерин	50,0	60,0
Олія виноградних кісточок	18,7	8,7
Sisterna SP -70C	5,0	5,0
Диметикон 350	20,0	20,0
Натрію бензоат	0,3	0,3
Вода очищена	до 100,0	

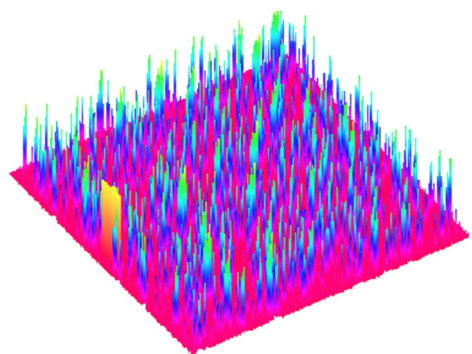
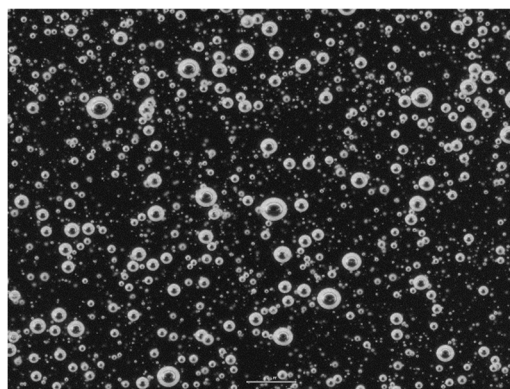
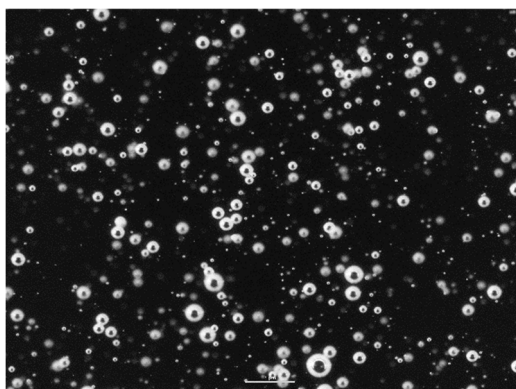
Установлено, що рН зразків № 1 та № 2 становило $7,373 \pm 0,02$ та $7,37 \pm 0,045$, що свідчить про відсутність ризику подразнювальної дії на шкіру. Відомо, що в нормі шкіра має слабокисле середовище (рН 4,7-5,9), що формує так звану «кислотну мантію» – природний бар'єр проти патогенних мікроорганізмів [22]. Проте у випадку залишкової кінцівки після ампутації цей бар'єр часто порушений через механічне тертя, мацерацію, підвищене потовиділення та локальне тепло. Тому допустиме використання крему з рН ближчим до нейтрального (≈ 7). Також саме це значення водневого показника є більш сприятливим для стабільності таких активних речовин, як глюкозаміну гідрохлорид та мірамістин [23]. Глюкозамін у нейтральному середовищі краще зберігає свою біологічну активність, не піддається швидкій деградації. Мірамістин виявляє оптимальну антимікробну активність у діапазоні рН 6-8, що підтверджує доцільність вибору саме такого середовища [24].

На етапі мікроскопічних досліджень (рис. 1 та 2) показано, що в першому зразку форма крапель здебільшого сферична, має чітке й добре окреслення. Основна фракція крапель становить 0,1-

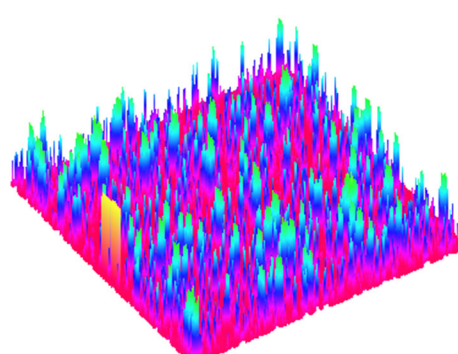
0,3 мкм, поодинокі краплі – до 0,8-1 мкм. У зразку також наявна дрібнодисперсна фракція до 0,1 мкм. Розподіл крапель є рівномірним, без злипання та агрегації, що вказує на стабільну емульсійну систему. У зразку переважають однорідні округлі структури, що підтверджує добре контрольоване формування крапель. Рівномірність розміру та форми крапель свідчить про ефективну емульгуючу систему. Висока сферичність крапель свідчить про колоїдно-аморфний стан, характерний для силіконових емульсій або наногелів.

У зразку № 2 форма крапель олійної фази здебільшого сферична, краплі рівномірно розподілені в полі зору. Розмір основної фракції крапель 0,1-0,4 мкм, окремі краплі – до 1 мкм. Тип розподілу крапель гомогенний, з відсутністю агрегатів або злипання, що свідчить про добру стабільність дисперсії.

На підставі проведеного мікроскопічного аналізу можна зробити висновок про доцільність використання для подальших досліджень зразку № 1, тому що збільшення кількості неводного розчинника у зразку № 2 викликає диференціацію розміру крапель та погіршення однорідності системи.



№ 1



№ 2

Рис. 1. Мікрофотографії зразків № 1 та № 2 та їх об'ємне зображення

Далі визначали структурно-механічні властивості зразків № 1 та № 2 щодо здатності до намазування (табл. 3).

Як видно з таблиці 3, зразок № 2 має найвищу твердість (315,97 г) та показник зусилля зсуву (477,79 г·с), що свідчить про його густу, щільну структуру. Отже, цей зразок має високу реологічну стабільність, але потенційно менш ком-

фортний для пацієнтів із чутливою шкірою кукси. Також він потребує високого механічного навантаження при нанесенні ($\text{Peak} \pm \text{Force} \sim 316/-314$ г). Зразок № 1 має помірні значення за всіма параметрами, найбільш збалансований профіль з досить високим рівнем адгезії (408,39 г·с), що забезпечує оптимальний компроміс між твердістю, зсувом та пружністю.

Таблиця 3

Результати тесту намазування зразків № 1 та № 2

Параметр	Зразок № 1	Зразок № 2
Firmness, г	255,28	315,97
Work of Shear, г·с	405,15	477,79
Peak Positive Force, г	255,28	315,98
Peak Negative Force, г	-254,36	-313,93
Positive Area, г·с	408,39	480,64
Negative Area, г·с	-108,00	-132,58
C.V. Firmness, %	13,60	10,68

При визначенні текстурних показників зразків № 1 та № 2 (табл. 4) встановлено, що зразок № 1 має найбільш збалансовані характеристики.

Він має високу, але не надмірну твердість (628,98 г), оптимальну консистенцію (2929,2 г·с), найкращу зв'язність (-477,8 г) та прийнятний рівень в'язкості (-458,5 г·с). Його варіабельність

(CV%) для більшості параметрів також залишалась у допустимих межах, що свідчить про стабільність отриманої структури. Отже, зразок № 1 дає вищий комфорт нанесення крему на ушкоджену шкіру, але його реологічні параметри потребують удосконалення.

Таблиця 4

Текстурні показники зразків № 1 та № 2

Показник	Зразок № 1	CV %	Зразок № 2	CV %
Firmness, г	628,98	3,68	689,61	1,81
Consistency, г·с	2929,17	16,78	3458,68	6,33
Cohesiveness, г	-477,84	-1,59	-619,21	-2,73
Index of Viscosity, г·с	-458,49	-36,74	-633,16	-37,62

Отримані результати свідчать, що обидва зразки мають належний рівень рН, наближений до фізіологічного, що забезпечує сумісність зі

шкірою. Мікроскопічний аналіз виявив добре емульговану, стабільну мікроструктуру в зразках № 1 та № 2, проте зразок № 1 мав дрібніші, більш

уніфіковані краплі та вищу однорідність розподілу. Текстульний аналіз довів, що використання зразка № 1 покращує комфорт нанесення крему на ушкоджену шкіру кукси. Це свідчить про кращу стабільність емульсійної системи та більшу перспективність цієї композиції для подальшого використання.

Тому наступним кроком було визначення кількісного вмісту емульгатора та складових олійного середовища в зразку № 1. Алгоритм проведення досліджень був такий самий. Склад модельних зразків наведено в таблиці 5.

Таблиця 5

Склад модельних зразків

Речовина	Кількість, г		
	зразок № 1а	зразок № 1б	зразок № 1в
Глюкозаміну гідрохлорид	1,0	1,0	1,0
Мірамістин	0,05	0,05	0,05
Гліцерин	50,0	50,0	50,0
Олій виноградних кісточок	19,7	18,7	17,7
Sisterna SP -70C	4,0	5,0	6,0
Диметикон 350	20,0	20,0	20,0
Натрію бензоат	0,3	0,3	0,3
Вода очищена	до 100,0		

Результати мікроскопічного аналізу зразків № 1а, № 1б та № 1в наведено на рисунку 2.

За результатами мікроскопічного аналізу встановлено, що всі зразки крему мають дуже низький індекс полідисперсності (PDI): № 1а – 0,0010, № 1в – 0,0012, № 1б – 0,0017, що свідчить про високу однорідність розміру крапель у кремах. Зразок № 1а має переважно краплі великого розміру, середній розмір діаметра (D_{av}) крапель становить 1,12 мкм, краплі різні за розмірами та нерівномірно розподілені в полі зору. Зразок № 1в має краплі меншого розміру (середній діаметр 0,72 мкм). Структура зразка мезодисперсна. Зразок № 1б має щільно розміщені дрібні краплі із середнім діаметром 0,32 мкм. Отримані результати дозволяють характеризувати зразок № 1б як високомікродисперсну однорідну систему.

Отже, можна зробити висновок, що в зразку № 1а спостерігається менш впорядкована структура з ознаками макроагрегації, зразок № 1б має кращу впорядкованість, зразок № 1в можна віднести до умовно найвищої "кристалографічної впорядкованої" системи. Це можна пояснити тим, що цей крем має дисперсну систему, у якій фазові компоненти (ліпідна та гідрофільна) організовані

в більш-менш регулярну надмолекулярну структуру, яка є термодинамічно стабільнішою, має меншу схильність до коалесценції або фазового розшарування і забезпечує контрольоване вивільнення активних речовин. У випадку крему, що пропонується для догляду за куксою, це означає кращу біофармацевтичну стабільність, зволожувальну дію та адгезію до шкіри, що підвищує комфорт й ефективність застосування.

Далі було досліджено здатність зразків до намазування (табл. 6) за такими показниками: Firmness (максимальне зусилля, яке потрібно для деформації зразка під час натискання або намазування), Work of Shear (загальна енергія, витрачена на переміщення плунжера через зразок у процесі зсуву), Peak Positive Force (найбільша сила, зафіксована під час першого продавливання), Peak Negative Force (найбільша сила при відриві), Positive Area (інтеграл сили від часу під час прямого руху інструмента), Negative Area (інтеграл сили від часу у зворотному напрямку руху інструмента), CV Firmness (статистичний показник, що віддзеркалює стабільність вимірювань твердості в серії тестів).

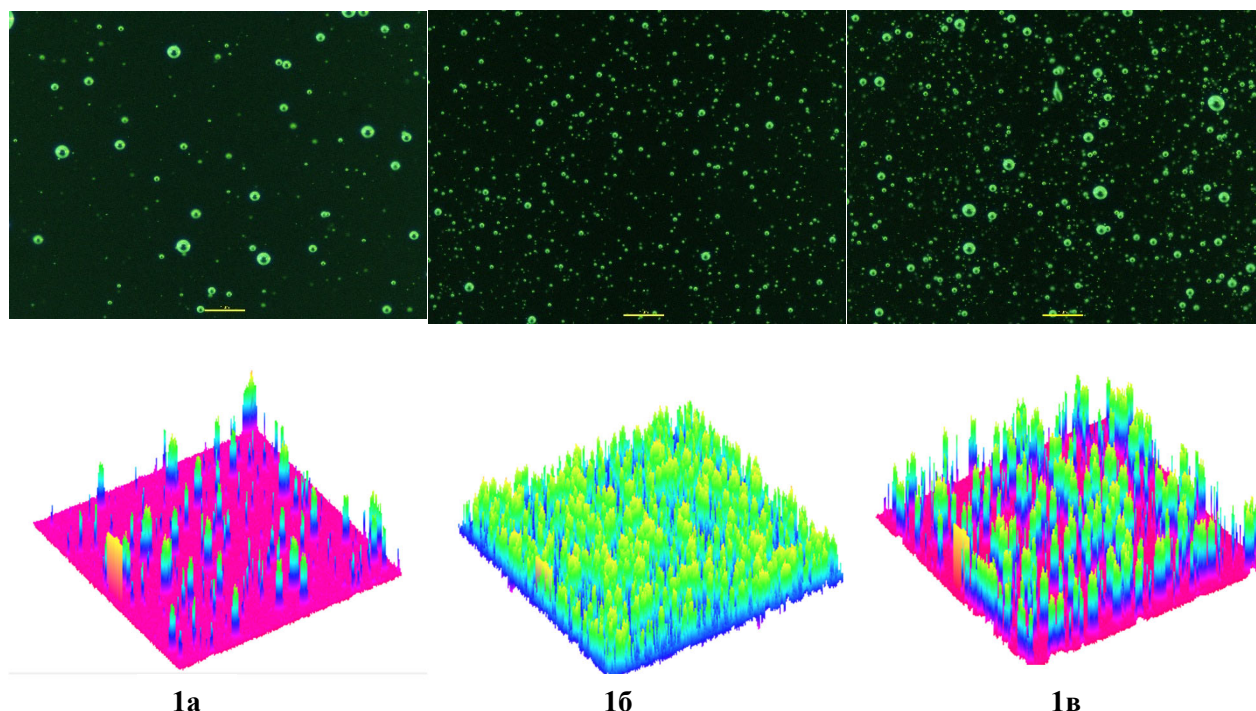


Рис. 2. Мікрофотографії зразків № 1а, № 1б та № 1в та їх об'ємне зображення

Аналіз даних таблиці 6 показує, що зразок № 1а має найменше значення твердості (188,48 г), низьку роботу зрушення (277,43 г·с). Це вказує на м'яку консистенцію та низький опір при намазуванні; зразок має ковзний ефект, але може бути менш стійким при використанні. Твердість має найвищий CV (12,10%), що вказує на менш однорідну структуру. Відносно висока негативна сила та площа під кривою, яка вказує на енергію, необхідну для деформації, свідчить про певну еластичність структури, але також про її нестабільність. Такий крем буде приємним при нанесенні, але може не забезпечити довготривалого зволоження шкіри. Зразок № 1в є більш щільним (Positive Area – 469,79 г·с), має найбільш структуровану систему (Firmness – 322,48 г), значення роботи зрушення (466,72 г·с) вказує, що він буде потребувати більше зусиль для нанесення, значення площа під кривою свідчить про високу здатність до тиксотропії. Значення коефіцієнта варіації дозволяє зробити висновок про однорідність зразка, що свідчить про його стабільність. За отриманими результатами зразок № 1в є найбільш збалансованим за складом. Середнє значення твердості (229,33 г) вказує на оптимальну консистенцію крему, який буде наноситися без надмірних зусиль та мати певну стійкість, що свідчить про комфорт при використанні (Work of Shear – 361,41 г·с). CV 7,90% дозволяє стверджувати про задовільну однорід-

ність. Отже, відносно низьке значення сили зсуву та негативного тиску в зразку № 1б свідчить про м'яку та комфортну структуру, із задовільним потенціалом утримання на поверхні кукси.

Результати текстурного аналізу наведено в таблиці 7.

На основі даних структурно-механічних досліджень зразків крему № 1а, № 1в та № 1б, що наведено в таблиці 7, можна зробити висновок, що зі збільшенням вмісту емульгатора твердість зразків суттєво зростає. Зразок № 1а (найменший вміст емульгатора) є більш рідким. Проте високий CV у зразків № 1в та № 1б може свідчити про потенційну нестабільність текстури. Збільшення кількості емульгатора призводить до збільшення показників консистенції, в'язкості та когезивності. Але CV № 4 (-50,07%) свідчить про критичну нестабільність структури, ймовірно через порушення рівноваги між фазами. Зразок № 1а має найнижчі показники за всіма параметрами, але демонструє відносно стабільну текстуру. Зразок № 1в (високий вміст емульгатора) має найвищі показники за твердістю, консистенцією, когезивністю й в'язкістю, але дуже високу варіабельність, особливо індексу в'язкості, що свідчить про нестабільність системи. Зразок № 1б досягає компромісу між значеннями параметрів та їхньою стабільністю, отже може вважатися найбільш збалансованим за сукупністю властивостей.

Таблиця 6

Результати тесту намазування зразків № 1а, 1б та 1в

Параметр	Зразок № 1а	Зразок № 1б	Зразок № 1в
Firmness, г	188,48	229,33	322,48
Work of Shear, г·с	277,43	361,41	466,72
Peak Positive Force, г	188,48	229,33	322,48
Peak Negative Force, г	-252,33	-219,19	-414,88
Positive Area, г·с	281,75	365,03	469,79
Negative Area, г·с	-77,76	-94,31	-154,36
CV Firmness, %	12,10	7,90	5,85

Найважливішим аспектом використання будь-якого знімного протеза є якість зчеплення між залишком кінцівки (куксою) і гільзою протеза. Тому наступним етапом технологічного дослідження було вивчення адгезійних властивостей зразків № 1а, № 1б та № 1в, що визначає можливість їх утримання між поверхнею протеза та

куксою за допомогою міжфазних сил упродовж тривалого часу та зменшення сил тертя за імітації носіння протезу, що супроводжується надмірним потовиділенням при температурі 37°C (табл. 8 та 9). Наявність поту імітували додаванням 0,9% розчину NaCl.

Таблиця 7

Текстурні показники зразків з різним вмістом емульгатора

Показник	Зразок №1а	CV %	Зразок № 1б	CV %	Зразок № 1в	CV %
Firmness, г	246,73	5,38	497,49	8,49	506,04	10,93
Consistency, г·с	1185,07	16,38	2550,71	26,73	2497,27	25,97
Cohesiveness, г	-167,74	-4,37	-396,00	-7,04	-419,01	-9,57
Index of Viscosity, г·с	-228,27	-8,21	-422,94	-10,44	-349,01	-50,07

Аналізуючи показники сили адгезії, можна зробити висновок, що всі зразки мають низьку варіабельність сили адгезії, навіть при впливі електроліту. Зразок № 1в є стабільним з передбачуваною силою адгезії, у зразку № 1б спостерігається покращення стабільності після додавання розчину NaCl. Зразки № 1а та № 1в мають непередбачену роботу адгезії, особливо № 1а в умовах потовиділення. Аналіз отриманих значень відстані відриву дозволяє зробити висновок про нестабільність структури крему, хоча в зразку № 1в вона зменшується при додаванні розчину NaCl. Зразок № 1б є стабільним в обох умовах експерименту. Отже, за показниками адгезійної здатності зразків крему для догляду за куксою при

протезуванні в умовах імітації поту можна зробити висновок, що зразок № 1в має парадоксальне покращення при змочуванні (можливо через модифікацію структури NaCl він продемонстрував найвищу силу пікового відриву та роботу адгезії, як за наявності імітованого поту (NaCl), так і без нього, що вказує на більшу стабільність зв'язку з біологічною поверхнею. Зразок № 1а має жорстку та негнучку адгезію. Зразок № 1б є найстійкішим до дії поту, має найменші втрати в адгезійних параметрах, що дозволяє зробити висновок про його оптимальний склад, який забезпечить тривалий догляд за реальних умов [25].

Таблиця 8

Показники адгезійної здатності зразків № 1а, № 1б, № 1в

Параметр	Зразок № 1а	CV %	Зразок № 1б	CV %	Зразок № 1в	CV %
Adhesiveness, N	3,87	2,17	7,17	2,56	8,47	1,54
Work of Adhesion, N·сек	0,95	71,82	0,82	8,08	3,37	123,09
Debonding Distance, мм	7,61	90,51	0,16	7,7	4,35	166,6

Таблиця 9

Показники адгезійної здатності зразків № 1а, № 1б, № 1в в умовах імітування поту

Параметр	Зразок № 1а	CV %	Зразок № 1б	CV %	Зразок № 1в	CV %
Adhesiveness, N	3,49	6,96	6,69	1,61	7,13	4,34
Work of Adhesion, N·сек	0,53	130,20	0,62	3,09	1,50	66,72
Debonding Distance, мм	1,63	166,93	0,14	2,21	5,00	116,2

Склад зразків з різним вмістом АФІ, що досліджено у фармакологічному скринінгу, наведено в таблиці 10, а результати скринінгу – у таблиці 11.

Установлено, що стан рани в тварин як у групі КП, так і в усіх групах досліджуваних засобів протягом усього періоду спостереження був задовільний. Нагноєння не спостерігалось, рани загоювалися первинним натягом.

Основа крему, як видно з таблиці 11, майже не вплинула на міцність рубця (репаративна активність була мінімальною). Гель «Пантестин-Дарниця» закономірно виявив високу репаративну активність, майже вдвічі збільшивши міцність рубця, але через значну дисперсію результатів відмінності не досягли статистично значущого рівня. Крем № 2ф мав найменшу репаративну активність, помірно зміцнивши рубець на рівні тенденції. Відсутність значного репаративного ефекту крему № 2ф, що містить декспантенол, Г г/х та вітамін D, свідчить, що механізми дії цих речовин можуть заважати реалізації один одного. Крем № 1ф достовірно зміцнив рубець ($p < 0,05$), що вказує на високу репаративну активність. Крем № 3ф зміцнив рубець з найбільшою статистичною значущістю ($p < 0,01$ щодо КП), що означає високу репаративну активність. Його дія, як свідчить таблиця 10, характеризується більшою стабільністю, ніж ефект гелю «Пантестин-Дарниця», який за медіаною та середнім значенням мав близькі значення міцності рубця, але міжквартильний інтервал та помилка середньої завдяки високій дисперсії були значно більші, ніж у

крему № 1ф. Отже, обидва креми, що містять 1% Г г/х (крем № 1ф та особливо крем № 3ф, до складу якого входить 0,5% мірамістину), не лише не поступаються гелю «Пантестин-Дарниця», що містить декспантенол і мірамістин, але й перевершують його, позаяк збільшили міцність рубця достовірно, а препарат порівняння через значну дисперсію результатів — на рівні вираженої тенденції.

Вибір АФІ дослідних зразків та препарату порівняння базувався на аналітичних даних. Ще в ранніх дослідженнях [26] показано, що глюкозамін може мати сприятливе значення для загоєння ран. Проте в цих дослідженнях ідеться про системне (пероральне), а не місцеве застосування Г г/х, як у нашому дослідженні. Наголошується, що для загоєння ран може мати вирішальне значення швидке вироблення гіалуронової кислоти у фібробластах на ранніх стадіях за впливу глюкозаміну, позаяк гіалуронова кислота стимулює міграцію та мітоз мезенхімальних та епітеліальних клітин, а доступність глюкозаміну може бути лімітуючим фактором для синтезу гіалуронової кислоти. Справедливість цих ідей підтверджено в подальших дослідженнях [27]. Також Г г/х значно поліпшує гістоструктуру шкіри за загального охолодження: зменшує дистрофічні зміни в епідермісі, дермі та нервових волокнах, ішемічні порушення мікроциркуляції, еритро- та лейкостази, мікротромбози, периваскулярний набряк, ендотеліальну дисфункцію [28]. Холодове пошкодження шкіри може мати спільні патогенетичні риси з ампутацією, особливо якщо вона відбулася після впливу холоду.

Таблиця 10

Склад модельних зразків для фармакологічного скринінгу

Речовина	Кількість, г			
	основа крему	№ 1ф	№ 2ф	№ 3ф
Глюкозаміну гідрохлорид	—	1,0	1,0	1,0
Мірамістину	—	—	—	0,05
Декспантенол	—	—	5,0	—
Вітамін Д, МО	—	—	10000	—
Гліцерин	50,0	50,0	50,0	50,0
Олія виноградних кісточок	18,7	18,7	18,7	18,7
Sisterna SP -70C	5,0	5,0	5,0	5,0
Диметикон 350	20,0	20,0	20,0	20,0
Натрію бензоат	0,3	0,3	0,3	0,3
Вода очищена	до 100,0			

Для загоєння ран та підтримання нормального функціонального стану кукури може мати значення антиоксидантна властивість Г г/х. Він є антиоксидантом змішаної дії. Прямий компонент механізму цього ефекту скеровано на нейтралізацію супероксид-аніону, гідроксильних та інших радикалів. Непряма антиоксидантна дія Г г/х виявляється, зокрема, в ендотелії мікросудин шкіри за рахунок збільшення N-ацетилглюкозамінування, контролю вироблення активних форм кисню та експресії фактора-2, пов'язаного з ядерним еритроїдним фактором. Ці ефекти важливі також для функціонування ендотелію, забезпечення адекватного кровопостачання та трофіки тканин, гемостазу тощо [29]. Зменшення вмісту активних форм кисню важливе для захисту клітин від оксидативного стресу та запобігання пошкодженням різного генезу. Отже, дані щодо місцевого застосування Г г/х обмежені, і механізм його дії в топікальній лікарській формі потребує подальшого з'ясування.

заною з ядерним еритроїдним фактором. Ці ефекти важливі також для функціонування ендотелію, забезпечення адекватного кровопостачання та трофіки тканин, гемостазу тощо [29]. Зменшення вмісту активних форм кисню важливе для захисту клітин від оксидативного стресу та запобігання пошкодженням різного генезу. Отже, дані щодо місцевого застосування Г г/х обмежені, і механізм його дії в топікальній лікарській формі потребує подальшого з'ясування.

Таблиця 11

Порівняльний вплив досліджуваних гелів та препарату порівняння «Пантестин-Дарниця» на міцність рубця неінфікованої лінійної рани шкіри в щурів (M±m, Me [Q25; Q75])

Група, кількість тварин	Активні фармацевтичні інгредієнти	Показник ранотензіометрії, г		Репаративна активність, %		Статистична значущість щодо контрольної патології
		M±m	Me [Q25; Q75]	за М	за Me	
Контрольна патологія, n=7	—	713,6±88,1	585,0 [550; 940]	—	—	—
Контроль (основа), n=5	—	758,0±103,7	860,0 [640; 900]	6,2	47,0	немає
«Пантестин-Дарниця», n=6	Декспантенол, мірамістин	1410,0±241,9	1545,0 [1062,5; 1840]	97,6	164,1	немає
Зразок № 1ф, n=5	Глюкозаміну гідрохлорид	1050,0±126,2	1050,0 [960; 1260]	47,1	79,4	p<0,05
Зразок № 2ф, n=5	Глюкозаміну гідрохлорид, декспантенол, вітамін D	959,0±87,8	970,0 [830; 1000]	34,4	65,8	немає
Зразок № 3ф, n=6	Глюкозаміну гідрохлорид, мірамістин	1500,8±84,1	1437,5 [1356,3; 1672,5]	110,2	145,7	p<0,01
Критерій Краскела-Волліса: p=0,0049						

Антисептик мірамістин, що міститься в складі гелю «Пантестин-Дарниця», забезпечує антимікробну дію [12]. Репаративна активність Г г/х, що пов'язана насамперед зі стимуляцією синтезу гіалуринової кислоти – однієї з основних сполук міжклітинного матриксу, також відома [30]. Вітамін D також бере участь у загоєнні ран. Зокрема, за дефіциту вітаміну D уповільнюється закриття ран і затримується запальна реакція, що виявляється уповільненням інфільтрації запальних клітин, зниженням експресії цитокінів IL-6 і TNF на ранній фазі з подальшим підвищенням пізніше, уповільнюється епітеліально-мезенхімальний перехід, важливий для загоєння, зменшується відкладення колагену, що ослаблює позаклітинний матрикс. І навпаки, введення вітаміну D, зокрема $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, прискорює епітеліально-мезенхімальний перехід [30]. Сигналінг вітаміну D та кальцію критично важливі для здатності стовбурових клітин епідермісу та волосяних фолікулів реагувати на пошкодження, а дефіцит вітаміну D із супутнім зниженням сигналінгу кальцію може призвести до утворення хронічних ран [31].

У зв'язку з цим можна було очікувати, що поєднання декспантенолу, Г г/х та вітаміну D максимально сприятиме підвищенню міцності рубця за рахунок взаємного доповнення механізмів дії. Проте крем зазначеного складу (№ 2ф) виявився менш ефективним, ніж креми № 1ф та № 3ф, а також препарат порівняння гелю «Пантестин-Дарниця». Ці результати можуть бути зумовлені антагонізмом АФІ крему № 2ф щодо певних фармакологічних властивостей та синергізмом щодо інших властивостей. Подібна складна взаємодія може мати фармакодинамічний або фармакокінетичний характер, що потребує спеціального дослідження.

Підсумовуючи результати дослідження на моделі різаних лінійних ран у щурів, слід зазначити, що обидва оригінальні креми, що містять 1% Г г/х, особливо за його комбінації з мірамістином (0,5%), чинять виражений репаративний ефект. Це обґрунтовує перспективність застосування кремів з Г г/х як ранозагоювальних засобів.

ВИСНОВКИ

1. Проведений комплексний аналіз структурно-механічних та адгезійних властивостей кремів на силіконовій основі з різним вмістом емульгатора дозволив встановити суттєвий вплив концентрації емульгатора на ключові характеристики препаратів для догляду за куксою. Зростання вмісту емульгатора (від 4% до 6%) сприяє підвищенню показників пружності (Firmness) і консистенції (Consistency), що свідчить

про утворення стабільнішої структурної сітки. Найвищі значення цих параметрів спостерігались у зразку 1б, який містив 5,0% емульгатора. Індекс в'язкості та когезивності зразків мали негативні значення, що характерно для систем з певним ступенем пружності та еластичності. Помітне зниження значень когезивності в зразках з вищим вмістом емульгатора свідчить про більш щільну міжфазну взаємодію.

2. Коефіцієнт варіації був вищим у параметрах, пов'язаних з біоадгезією, особливо в умовах додавання електролітів, що вказує на більшу чутливість системи до зовнішніх факторів. Це слід враховувати при розробці стабільних кремових основ для тривалого використання в умовах потовиділення.

3. Установлено, що оптимальний баланс між адгезійними та структурно-механічними характеристиками досягається при використанні зразка крему з вмістом емульгатора 5,0%. Зразок № 1б є найперспективнішим для подальшої розробки та клінічних досліджень засобу з покращеним комфортом нанесення та фіксації протеза, оскільки поєднує надійну адгезію, легкість нанесення, технологічну стабільність і безпечність.

4. У скринінговому фармакологічному дослідженні на моделі лінійної різаної рани методом тензіометрії виявлено, що креми, що містять глюкозаміну гідрохлорид (1%) та глюкозаміну гідрохлорид (1%) з мірамістином (0,05%), чинять потужний репаративний ефект (статистично значуще збільшують міцність рубця), перевершуючи препарат порівняння «Пантестин-Дарниця», у складі якого репаративний декспантенол та антисептик мірамістин (збільшує міцність рубця на рівні тенденції).

5. Крем, що містить глюкозаміну гідрохлорид, декспантенол та вітамін D, попри відому репаративну активність зазначених речовин, поступається за репаративною активністю як препарату порівняння «Пантестин-Дарниця», так і обом іншим кремам, що містять у своєму складі глюкозаміну гідрохлорид.

Обмеження дослідження. Фармакологічна частина дослідження має скринінговий характер та відповідні обмеження. У подальших поглиблених дослідженнях на інших моделях ранового процесу та ампутації будуть використані інші моделі ран, з'ясовано вплив кремів-лідерів на перебіг загоєння рани з морфологічним контролем, а також на загальний стан організму з оцінюванням основних метаболічних процесів, на мікрофлору рани.

Подяка. Автори висловлюють подяку всім захисникам України, що зробили можливим виконання цього дослідження.

Внесок авторів:

Рубан О.А. – концептуалізація, методологія, ведення, рецензування та редагування;

Штриголь С.Ю. – концептуалізація, методологія, дослідження, написання, рецензування та редагування;

Ковалевська І.В. – методологія, концептуалізація, написання, редагування;

Сліпченко Г.Д. – написання, редагування;

Маслій Ю.С., Гербіна Н.А., Гуторка М.О., Кирилов Д.К., Мекленбурцев О.Д. – дослідження;

Іванюк О.І. – концептуалізація, дослідження.

Фінансування. Дослідження проведено за кошти державного бюджету України в рамках бюд-

жетної програми КПКВК2301020 "Дослідження, наукові і науково-технічні розробки, виконання робіт за державними цільовими програмами і державним замовленням, підготовка та підвищення кваліфікації наукових кадрів у сфері охорони здоров'я, фінансова підтримка розвитку наукової інфраструктури та об'єктів, що становлять національне надбання" за темою 0124U001991 "Розроблення м'яких лікарських засобів для поліпшення функціонального стану кукси при протезуванні".

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES

- Denysiuk MV, Dubrov S, Cherniaiev S, Sereda S, Zaikin YUM. Structure of traumatic injuries and experience in the treatment of the wounded patients, as a result of hostilities in the first days of Russia's attack on Ukraine. *Pain Anaesth Amp Care*. 2022 Apr 1;(1(98)):7-12. doi: [https://doi.org/10.25284/2519-2078.1\(98\).2022.256092](https://doi.org/10.25284/2519-2078.1(98).2022.256092)
- Šupolová K, Barkasi D. The importance of rehabilitation in patients with bilateral transfemoral amputation. *Ukraine Nation's Health*. 2022;(2):99-102. doi: <https://doi.org/doi:10.32782/2077-6594.2.1.2022.258920>
- Khomenko IP, Korol SO, Khalik SV, Shapovalov VYu, Yenin RV, Herasimenko OS, et al. Clinical and epidemiological analysis of the structure of combat surgical injury during antiterrorist Operation / Joint Forces Operation. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2021 Jul 1;2(2):5-13. doi: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.2\(2\)-005](https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.2(2)-005)
- Pancevski B. In Ukraine, Amputations Already Evoke Scale of World War I [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 14]. Available from: <https://www.wsj.com/world/europe/in-ukraine-a-surge-in-amputations-reveals-the-human-cost-of-russias-war-d0bca320>
- Lee DJ, Repole T, Taussig E, Edwards S, Misesgades J, Guerra J, et al. Self-management in persons with limb loss: A systematic review. *Can Prosthet Amp Orthot J*. 2021 Jun 4;4(1):35098. doi: <https://doi.org/doi:10.33137/cpoj.v4i1.35098>
- Guriev SO, Kravtsov DI, Titova YuP. Clinical and pathomorphological characteristics of modern combat injury. *Trauma*. 2022 Jan 21;18(5):50-3. doi: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.5.18.2017.114117>
- Bespalenko AA, Shchehliuk OI, Kikh AYU, Buryanov OA, Volyansky OM, Korchenok VV, et al. [Algorithm for rehabilitation of combat-related patients with limb amputations based on multiprofessional and individual approach]. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2020 Jun 24;1(1):64-72. Ukrainian. doi: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-064](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-064)
- McIntosh J, Earnshaw JJ. Antibiotic prophylaxis for the prevention of infection after major limb amputation. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2009 Jun 26;37(6):696-703. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.01.013>
- Orlovska OM, Ruban OA. [Analysis of the pharmaceutical market for skin care products. In: Modern achievements in pharmaceutical technology] [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 14]. p. 13-5. Ukrainian. Available from: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/34714>
- Wysoczynski M, Stephan J, Uchida S. Glucosamine regulates macrophage function in heart failure. *Clinical and Translational Medicine*. 2022 Apr 22;12(4):e819. doi: <https://doi.org/10.1002/ctm2.819>
- Paneque A, Fortus H, Zheng J, Werlen G, Jacinto E. The hexosamine biosynthesis pathway: Regulation and function. *Genes*. 2023 Apr 18;14(4):933. doi: <https://doi.org/10.3390/genes14040933>
- Swingler S, Gupta A, Gibson H, Heaselgrave W, Kowalczyk M, Adamus G, et al. The mould war: Developing an armamentarium against fungal pathogens utilising thymoquinone, ocimene, and Miramistin within bacterial cellulose matrices. *Materials*. 2021 May 18;14(10):2654. doi: <https://doi.org/10.3390/ma14102654>
- Borko Y, Kovalevska I, Grudko V, Kononenko N, Velya M. Comprehensive study for the development of rectal suppositories with Diosmin and Hesperidin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022 Feb 28;1(35):14-21. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.253518>
- Kovalevska I, Slipchenko H, Maslii Y, Herbina N, Ruban O, Ivaniuk O. Selection of the base for a topical pharmaceutical form for stump care after prosthetic fitting. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024 Oct 31;5(51):71-7. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313142>
- Ruban A, Sayasneh M, Lytkin DV, Kovalevska IV. [Study of the textural and pharmacological properties of a new rectal drug]. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2023 Mar 31;4(1):174-81. Ukrainian. doi: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.1\(4\)-174](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.1(4)-174)
- Ruban O, Sayasneh M, Kovalevska I, Grudko V, Lytkin D, Dunaievskaya O. Study of the influence of ingredients on biopharmaceutical factors and pharmacological activity of a medicinal product with carrot

extract and Rutin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023 Apr 30;2(42):20-8.

doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.277562>

17. Matsiuk K, Kovalova T, Maslii Y, Kaliuzhnaia O, Herbina N, Vyshnevskaya L. Experimental research on the development of composition of complex action ointment based on phytocomplex. *ScienceRise: Pharm Sci*. 2023;4(44):19-27.

doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.286306>

18. European Parliament and Council of the European Union. Directive - 2010/63 - en - EUR-lex [Internet]. 2010 [cited 2025 Aug 14]. Available from:

<https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>

19. Yakovleva LV, Kovalyova YO, Kovalyov VV, Saleyman AI. [Experimental study of the reparative and anti-inflammatory activity of "Filetol" ointment]. *News of Pharmacy* [Internet]. 2010 [cited 2025 Aug 14];1:59-61. Ukrainian. Available from:

<http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/742>

20. Festing MF, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. *ILAR J*. 2002;43(4):244-58. Erratum in: *ILAR J*. 2005;46(3):320. doi: <https://doi.org/10.1093/ilar.43.4.244>

21. Bishara AJ, Li J, Conley C. Informal versus formal judgment of statistical models: The case of normality assumptions. *Psychonomic Bulletin & Review*. 2021 Mar 3;28(4):1164-82.

doi: <https://doi.org/doi:10.3758/s13423-021-01879-z>

22. Mijaljica D, Townley JP, Klionsky DJ, Spada F, Lai M. The Origin, Intricate Nature, and Role of the Skin Surface pH (pHSS) in Barrier Integrity, Eczema, and Psoriasis. *Cosmetics*. 2025;12(1):24.

doi: <https://doi.org/10.3390/cosmetics12010024>

23. Reddy V. Evaluation of in vitro stability studies on nutraceuticals in oral solid dosage forms with special reference to glucosamine. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2014;25(2):54-9.

doi: <https://doi.org/10.7897/2230-8407.04854>

24. Osmanov A, Farooq Z, Richardson MD, Denning DW. The antiseptic Miramistin: a review of its comparative in vitro and clinical activity. *FEMS Microbiol Rev*. 2020;44(4):399-417.

doi: <https://doi.org/10.1093/femsre/fuaa012>

25. Marcondes H, Sari M, Mota Ferreira L, Cruz L. The use of natural gums to produce nano-based hydrogels and films for topical application. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022 Oct;626:122166.

doi: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ijpharm.2022.122166>

26. McCarty MF. Glucosamine for wound healing. *Medical Hypotheses*. 1996 Oct;47(4):273-5.

doi: [https://doi.org/doi:10.1016/s0306-9877\(96\)90066-3](https://doi.org/doi:10.1016/s0306-9877(96)90066-3)

27. Bissett DL. Glucosamine: An ingredient with skin and other benefits. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2006 Dec;5(4):309-15.

doi: <https://doi.org/doi:10.1111/j.1473-2165.2006.00277.x>

28. Voloshchuk NI, Yukhymchuk AV, Shtryhol SIu. [Morphological changes in the skin of male and female rats under acute cold injury and correction with glucosamine hydrochloride]. *Morphology*. 2023;17(4):6-13. Ukrainian. doi: <https://doi.org/doi:10.26641/1997-9665.2023.4.6-13>

29. Fernández-Rojas B, Gómez-Sierra T, Medina-Campos ON, Hernández-Juárez J, Hernández-Cruz PA, Gallegos-Velasco IB, et al. Antioxidant activity of glucosamine and its effects on ROS production, Nrf2, and O-glcNac expression in HMEC-1 cells. *Current Research in Toxicology*. 2023;5:100128.

doi: <https://doi.org/doi:10.1016/j.crttox.2023.100128>

30. Wu Y, Gong Y, Ma Y, Zhao Q, Fu R, Zhang X, et al. Effects of vitamin D status on cutaneous wound healing through modulation of EMT and ECM. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2024 Dec;134:109733.

doi: <https://doi.org/doi:10.1016/j.jnutbio.2024.109733>

31. Bikle DD. Role of vitamin D and calcium signaling in epidermal wound healing. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2022 Aug 13;46(2):205-12. doi: <https://doi.org/doi:10.1007/s40618-022-01893-5>

Стаття надійшла до редакції 18.08.2025;
затверджена до публікації 04.11.2025

