

УДК 543.552:543.632.562

## ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ ПОЛЯРОГРАФІЧНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЛІДОКАЇНУ В РОЗЧИНАХ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

С. Плотниця<sup>1</sup>, Л. Дубенська<sup>1</sup>, М. Блажесвський<sup>2</sup>, О. Сарахман<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний університет імені Івана Франка,  
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна  
e-mail: dubenskyu@gmail.com

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет,  
вул. Блюхера, 4, 61168 Харків, Україна  
e-mail: blazejowski@ukr.net

Виконано валідацію методики полярографічного визначення лідокаїну в розчинах для ін'єкцій, яка ґрунтується на попередньому окисненні лідокаїну пероксимоносульфатом до N-оксиду лідокаїну з подальшим відновленням цього продукту на р.к.е. Визначено головні валідаційні параметри: робастність, лінійність, правильність, прецизійність у всьому діапазоні застосування методики. З'ясовано, що методика відповідає сучасним вимогам до методик кількісного визначення речовин у лікарських засобах.

*Ключові слова:* полярографія, лідокаїн, анестетики, пероксимоносульфат, валідація.

Щорічно перелік лікарських засобів поповнюють новими найменуваннями, інші засоби вилучають. Тому проблема контролю якості лікарських засобів, а також визначення метаболітів фізіологічно активних речовин у біологічних об'єктах є актуальною.

Одним з найбільш уживаних місцевих анестетиків у стоматології, гінекології, хірургії є лідокаїн (Lidocaine, код CAS 137-58-6, рис. 1). Проте, за підвищених концентрацій лідокаїну в крові, коли рекомендована доза перевищена, за надто швидкого уведення препарату, а також у пацієнтів з повільним типом метаболізму можуть виникати несприятливі побічні ефекти [1]. Тому кількісне визначення вмісту речовини місцевих анестетиків у лікарських засобах, а також біологічних матеріалах є дуже важливим.

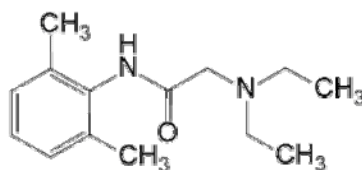


Рис. 1. Структурна формула лідокаїну.

Державна фармакопея України [2] регламентує визначення лідокаїну гідрохлориду в розчинах для ін'єкцій методом алкаліметрії. Розроблено також інші методики, характеристики яких наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Коротка характеристика відомих методик визначення лідокаїну

Метод	Об'єкт	Межа кількісного визначення $C_{\text{н}}$ , М	Література
Непряме йодометричне титрування	Розчин для ін'єкцій	0,001	[3]
Оберненофазова високоефективна рідинна хроматографія з мас-спектрометричним детектуванням	Розчин для ін'єкцій	$1.8 \cdot 10^{-5}$	[4]
Рідинна хроматографія	Мазь	$1,3 \cdot 10^{-6}$	[5]
Квадратно-хвильова вольтамперометрія з алмазним робочим електродом, що легований бором	Гель	$4 \cdot 10^{-8}$	[6]

Ми розробили нову полярографічну методику визначення місцевих анестетиків (лідокаїну, тримекаїну, мепівакаїну) [7, 8]. Методика ґрунтується на окисненні нітрогену третинного аміну до полярографічно активного N-оксиду за допомогою калій пероксимоносульфату (ПМС). Розроблена методика вирізняється низькою межею виявлення ( $C_{\text{min}}$  у межах  $1 \cdot 10^{-6}$ – $2 \cdot 10^{-6}$  М), простотою, економічністю. Головною особливістю методики є можливість прямого визначення метаболітів анестетиків – їхніх N-оксидів.

Сучасні вимоги до контролю якості лікарських засобів регламентують необхідність валідації методик ідентифікації та кількісного визначення. Відповідно до вимог Європейської, Американської фармакопей і Державної фармакопей України [9–11], для аналітичної методики щодо кількісного визначення необхідно визначати такі аналітичні характеристики: специфічність, робастність, лінійність, правильність, внутрішньолабораторну прецизійність та відтворюваність у міжлабораторному експерименті. Тому ми визначили мету нашого дослідження – провести валідацію методики полярографічного визначення лідокаїну у формі його N-оксиду в розчині для ін'єкцій.

**Експериментальна частина.** Об'єкт дослідження – розчин для ін'єкцій лідокаїну гідрохлорид 20 мг/мл, по 2 мл в ампулі, по десять ампул у контурній чарунковій упаковці (Корпорація “Артеріум”, виробник АТ “Галичфарм”). Регламентовано вміст лідокаїну гідрохлориду  $20 \pm 1$  мг/мл і рН у межах 5–7.

Розчин досліджуваного зразка (РДЗ) готували так: вміст десяти ампул змішували у склянці, мірною піпеткою відбирали 2,00 мл розчину, переносили в мірну колбу місткістю 100,0 мл, розводили водою до позначки і перемішували. Під час перевіряння внутрішньолабораторної прецизійності методики кількісного визначення лідокаїну вміст двох ампул змішували у склянці, мірною піпеткою відбирали 2,00 мл розчину, переносили в мірну колбу місткістю 100,0 мл і розводили водою до позначки. Концентрація такого РДЗ становить  $1,5 \cdot 10^{-3}$  М.

У роботі використовували субстанцію лідокаїну гідрохлориду виробництва Societa Italiana Medicinali (Italy) з кількісним вмістом діючої речовини 99 %. Для приготування робочого розчину стандартного зразка (РСЗ) точну наважку субстанції (орієнтовно 144 мг) кількісно переносили в мірну колбу місткістю 100 мл, розчиняли у 70 мл дистильованої води, доводили об'єм до позначки за 20 °С і ретельно перемішували. Відбирали аліквоту 10,00 мл одержаного розчину, переносили у мірну колбу на 100 мл, доводили до позначки водою і ретельно перемішували. У такому разі концентрація робочого РСЗ становила  $10^{-3}$  моль/л лідокаїну.

Як реагент використовували комерційну потрійну сіль кислоти Каро–Оксон– $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$  (“extra pure”, ACROS ORGANICS). Активною речовиною є калій гідрогенпероксимоносульфат ( $\text{KHSO}_5$ , ПМС). Для приготування  $10^{-2}$  М розчину ПМС наважку (розрахована наважка становить 307 мг) Оксону кількісно переносили в мірну колбу на 100,0 мл, розчиняли у 70 мл дистильованої води, перемішуючи, і доводили об’єм дистильованою водою до позначки. Робочий розчин пероксимоносульфату стандартизували йодометрично.

Для приготування фосфатного буферного розчину розчиняли 15,0 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (ч.д.а.) у 100–150 мл дистильованої води, за допомогою 2,5 моль/л розчину натрій гідроксиду доводили рН розчину до потрібного значення 9,0 (за рН-метром), об’єм розчину доводили до 250 мл дистильованою водою.

Приготування робочих розчинів для полярографування: у мірні колби на 25,0 мл послідовно вносили аліквоти стандартного  $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л розчину лідокаїну, для одержання розчину заданої концентрації, далі в кожному колбу додавали по 2 мл 1,25 М фосфатного буферного розчину з рН 9,0 і 2,5 мл  $10^{-3}$  М ПМС, перемішуючи. Суміш витримували 5 хв, доводили рН до 3 (контролювали рН-метром), додаючи 1,25 мл 2,5 М розчину  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , та доводили об’єм дистильованою водою до позначки. Переносили розчин до електродлізера та знімали полярограми в інтервалі потенціалів від 0 до -1,0 В.

Використовували цифрову вольтамперометричну установку з трьохелектродною електролітичною коміркою (робочий ртутний краплинний електрод (р. к. е.), насичений каломелевий електрод порівняння (н. к. е.), платиновий допоміжний електрод). Характеристики р. к. е.:  $m = 5,9 \cdot 10^{-4}$  г/с,  $\tau_k = 10$  с у 0,2 М розчині  $\text{NH}_4\text{Cl}$  без накладання напруги поляризації. Потенціал накладали зі швидкістю  $V = 0,5$  В/с. Точність вимірювання потенціалу становить 1 мВ. Невизначеність вимірювання струму – 0,1 %.

Розчинений кисень з електролітичної комірки усували очищеним аргоном упродовж 10–15 хв.

Значення рН контролювали потенціометрично рН-метром MV 870 DIGITAL-pH-MESSGERÄT з аргентумхлоридним електродом порівняння.

**Результати експерименту.** Максимально допустима невизначеність результату аналізу  $\Delta_{As}$  у розчині для ін’єкцій лідокаїну гідрохлориду за допусків умісту  $B = 5$  %, обчислена згідно з [11–13] становить

$$\Delta_{As} \leq B \cdot 0,32 = 5 \cdot 0,32 = 1,6 \%$$

*Повна невизначеність* результатів аналізу складається з невизначеності пробопідготовки та невизначеності кінцевої аналітичної операції. Невизначеність пробопідготовки  $\Delta_{SP}$  для розчину лідокаїну гідрохлориду обчислювали на підставі методики пробопідготовки стандартного зразка і досліджуваного розчину, а також виконання аналітичної реакції визначення за формулою

$$\Delta_{SP} = \sqrt{\sum_i \Delta_i^2},$$

де  $\Delta_i$  – окремі складові невизначеності (невизначеність зважування, мірних колб, піпеток), зазначені у [13].

Результати обчислень наведені у табл. 2.

Таблиця 2

Обчислення невизначеності пробопідготовки для визначення лідокаїну в розчинах для ін'єкцій лідокаїну гідрохлориду

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність за [13], %	
		РСЗ	РДЗ
Відбір наважки стандартного зразка лідокаїну	$m_0$	0,14	-
Відбір аликвоти піпеткою 2 мл	2	0,5	
Доведення до об'єму в мірній колбі 100 мл	100	0,12	
Відбір аликвоти піпеткою 1 мл	1	0,6	
Доведення до об'єму в мірній колбі 25 мл	25	0,23	

$$\text{Отже, } \Delta_{sp} = \sqrt{0,14^2 + 2 \cdot 0,12^2 + 2 \cdot 0,5^2 + 2 \cdot 0,6^2 + 2 \cdot 0,23^2} = \sqrt{1,3742} = 1,17 \text{ \%}.$$

Невизначеність кінцевої аналітичної операції обчислювали за формулою

$$\Delta_{FAO} = 1,65 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot S_I^2}{3}},$$

де  $S_I = 0,1 \text{ \%}$  – невизначеність вимірювання струму (за паспортом приладу);

$$\Delta_{FAO} = 1,65 \cdot \sqrt{\frac{2 \cdot 0,1^2}{3}} = 0,08 \text{ \%}.$$

Невизначеність пробопідготовки та невизначеність кінцевої аналітичної операції становлять *повну невизначеність* результатів аналізу  $\Delta_{As}$ :

$$\Delta_{As} = \sqrt{(\Delta_{sp})^2 + (\Delta_{FAO})^2} = \sqrt{1,17^2 + 0,08^2} = 1,17 \text{ \%} \leq 1,6 \text{ \%}.$$

Обчислене значення повної невизначеності результатів аналізу не перевищує максимально допустимої невизначеності результатів аналізу і свідчить про те, що пробопідготовка та вимірювання аналітичного сигналу не вносять вагомий похибки в результати аналізу.

Валідаційну характеристику *робастність* частково дослідили під час розроблення методики полярографічного визначення лідокаїну у формі його N-оксиду: це вплив рН на повноту окиснення лідокаїну, вплив температури і тривалості окиснення, надлишку окиснювача, рН розчину для полярографування, природи буферного розчину. На підставі досліджень визначили оптимальні умови виконання аналізу, наведені в табл. 3.

Під час валідації дослідили вплив температури розчинів у ході окиснення, тривалість окиснення, вплив коливання рН полярографованих розчинів і стабільність розчинів у часі. Результати дослідження робастності методики полярографічного визначення лідокаїну наведено у табл. 4. Отримані результати засвідчують, що зміна значень струму відновлення N-оксиду лідокаїну зі зміною досліджуваних чинників є незначущою порівняно з максимально допустимою невизначеністю результатів аналізу. Отже, методика є стійкою, а результати аналізу – надійними за незначних змін умов аналізу.

Таблиця 3

Оптимальні умови полярографічного визначення лідокаїну  
 у формі його N-оксиду

Умови оксидування (одержання N-оксиду)	
Фосфатний буферний розчин (приготування див. вище)	$C_{\text{зар}} = 0,2 \text{ M}$ , pH 9
Концентрація окисника	$C_{\text{ПМС}} = 10^{-4} \text{ M}$
Час оксидування	5 хв
Умови полярографування	
Фосфатний буферний розчин	$C_{\text{зар}} = 0,3 \text{ M}$ , pH 3
Діапазон розгортки потенціалу	від 0 до -1 В
Потенціал $E$ , за якого вимірювали струм $I$	-0,51 В

Таблиця 4

Результати дослідження робастності методики  
 полярографічного визначення лідокаїну,  $C_{\text{рдз}} = 3,8 \cdot 10^{-5} \text{ M}$

Чинник	Межі зміни чинника	Струм $I$ , мкА	Обчислене за [13] $\delta$ , %
рН полярографованого розчину	2,8	0,500	0,49
	2,9	0,499	
	3,0	0,501	
	3,1	0,500	
	3,2	0,502	
Час оксидування, хв	5	0,506	0,47
	7	0,506	
	9	0,508	
	11	0,505	
	15	0,507	
Температура оксидування, °С	15	0,507	0,38
	18	0,506	
	20	0,508	
	25	0,506	
	28	0,506	
Стабільність полярографованого розчину в часі, хв	5	0,504	0,48
	10	0,505	
	20	0,507	
	30	0,506	
	60	0,505	

Для дослідження *лінійності* приготували розведенням з РСЗ дев'ять модельних розчинів у межах діапазону застосування методики (від 80 до 120 % щодо номінального вмісту лідокаїну в розчині для ін'єкцій) (табл. 5, рис. 2).

Таблиця 5

Результати аналізу модельних розчинів. Умови виконання аналізу зазначено у табл. 2

Номер одельного розчину	Уведено РСЗ V, мл	Концентрація модельного розчину, $C \cdot 10^{-5}$ , М	Уведено, $X_i = \frac{C_i}{C_{ст}} \cdot 100\%$	Значення струму I, мкА	Знайдено, $Y_i = \frac{I_i}{I_{ст}} \cdot 100\%$	Знайдено, % до введеного $Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \cdot 100$
1	0,50	2,77	71,39	0,370	71,57	100,25
2	0,55	3,05	78,53	0,409	79,11	100,74
3	0,60	3,32	85,67	0,447	86,46	100,92
4	0,65	3,60	92,81	0,480	92,84	100,03
5	0,70	3,88	99,95	0,513	99,23	99,28
6	0,75	4,16	107,09	0,552	106,77	99,70
7	0,80	4,43	114,23	0,592	114,51	100,24
8	0,85	4,71	121,37	0,626	121,08	99,76
9	0,90	4,99	128,51	0,664	128,44	99,94

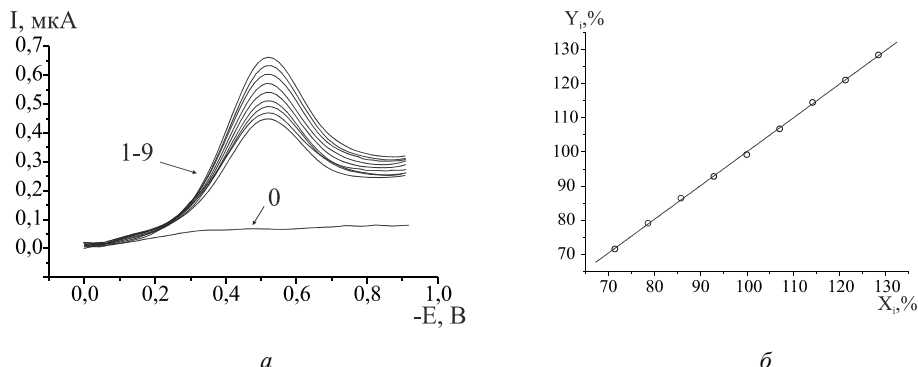


Рис. 2. Полярограми (а) і графік залежності струму від концентрації лідокаїну в нормалізованих координатах (б): 0 – фонові лінії без лідокаїну в розчині; 1–9 – полярограми в розчинах 1–9 табл. 5.

У табл. 6 наведено обчислені за [13] параметри лінійної залежності, правильності і прецизійності для визначення лідокаїну в розчинах для ін'єкцій, а також критерії лінійності, правильності та прецизійності.

З використанням параметрів лінійності  $S_a$  і  $b$  можна оцінити межу виявлення ( $C_{\min}$ , МВ, LOD) і межу кількісного визначення ( $C_n$ , МВК, LOQ) за рівняннями

$$C_{\min} = 3,3 \cdot \frac{S_a}{b}; \quad C_n = 10 \cdot \frac{S_a}{b}.$$

Для лінійної залежності в нормалізованих координатах значення  $C_{\min}$  і  $C_n$  обчислені у відсотках до концентрації розчину порівняння, що дає змогу оцінити певний “запас надійності” методики. Отже,

$$C_{\min} = 3,3 \cdot \frac{0,8056}{0,9884} = 2,69\% ;$$

$$C_n = 10 \cdot \frac{0,8056}{0,9884} = 8,15\% ,$$

що суттєво менше від нижнього діапазону концентрацій (80 %), тому не впливає на точність аналізу.

Таблиця 6  
 Результати перевіряння лінійності, правильності і прецизійності визначення лідокаїну в розчинах для ін'єкцій

Параметр	Значення	Критичні значення	Висновок
<b>Лінійність</b>			
Кутовий коефіцієнт лінійної залежності $b$	0,9884		
$S_b$	0,0079		
Вільний член лінійної залежності $a$	1,2129	2,6	
$S_a$	0,8056	–	
Залишкове стандартне відхилення $S_0$	0,4384	0,84	Витримано
Коефіцієнт кореляції методики $r$	0,99978	–	
Критерій лінійного коефіцієнта кореляції $R_c$	0,99974	0,99810	Витримано
<b>Правильність і прецизійність</b>			
Середнє значення $Z$ , %	100,10		
Відносне стандартне відхилення $S_{z_s}$ , %	0,51		
Відносний надійний інтервал $\Delta_{As}, \% = t(95\%, 8) \cdot S_z$	0,95	1,6	Витримано
Систематична похибка $\delta$	0,10	0,51	Витримано

У ході дослідження внутрішньолабораторної прецизійності аналізували по п'ять зразків для однієї серії препарату на двох різних вольтамперометричних установках (табл. 7, досліди 1 і 2) у різні дні в одній лабораторії, а також два різні аналітики (досліди 2 і 3), які використовували різний посуд. Для всіх результатів обчислювали згідно з [11–13] єдине середнє значення вмісту лідокаїну ( $Z$ ), відносне стандартне відхилення ( $SD_z$ ) і відносний надійний інтервал ( $\Delta_{intra} = t(95\%, 5 \cdot 3 - 1) \cdot SD_z$ ).

Значення  $\Delta_{intra}$  становить 1,16 %, що відповідає вимозі

$$\Delta_{intra} \leq \max \delta = 1,16 \% \leq 1,6 \%$$

і свідчить про те, що розроблена методика задовольняє вимогу валідаційних критеріїв і придатна для кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду у розчині для ін'єкцій.

Таблиця 7  
 Результати перевіряння внутрішньолабораторної прецизійності методики кількісного визначення лідокаїну в розчинах для ін'єкцій

Номер розчину	Значення $Z_i$ , %		
	Дослід 1	Дослід 2	Дослід 3
1	100,54	99,06	100,52
2	99,90	99,70	99,28
3	100,15	100,55	98,87
4	99,38	99,36	100,25
5	98,90	98,91	99,76
Середнє	99,77	99,51	99,73
Об'єднане середнє $Z_{intra}$	99,67		
$S_{z_s}$ , %	0,64	0,65	0,68
$SD_{z_s}$ , %	0,68		
$\Delta_{intra}$	1,16		

Отже, результати валідаційної оцінки підтвердили коректність опрацьованої методики кількісного визначення лідокаїну в розчинах для ін'єкцій. Запропоновану методику можна використати для розроблення аналітичної нормативної документації на лікарський засіб, а саме – для кількісного визначення лідокаїну гідрохлориду в ін'єкційному розчині, у практиці державних лабораторій з контролю якості лікарських засобів та заводських лабораторій фармацевтичних підприємств. Запропонована методика за чутливістю та селективністю переважає титриметричні методики визначення анестетиків, а також є експреснішою й економічно вигіднішою, ніж хроматографічні методики.

1. *Suzuki O., Watanabe K.* Drugs and poisons in humans // *A Handbook of Practical Analysis*, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg New York, 2005. P. 378–389.
2. Державна Фармакопея України. Доп. 4. Харків: Державне підприємство Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2011.
3. *Блажеєвський М. Є., Анацька Я. Ю.* Кількісне визначення лідокаїну та тримекаїну за реакцією N-оксидування пероксомоносульфатною кислотою // *Фармац. часопис*. 2009. № 2. С. 46–52.
4. *Malenovic A., Medenica M., Ivanovic D., et al.* Development and validation of RP-HPLC method for cetrirmonium bromide and lidocaine determination // *Farmaco*. 2005. Vol. 60. N 2. P. 157–161.
5. *Mohammad M.A-A.* LC Determination of Lidocaine and Prilocaine Containing Potential Risky Impurities and Application to Pharmaceuticals // *Chromatographia*. 2009. Vol. 70. N 3–4. P. 563–568
6. *Oliveira R. T.S., Salazar-Banda G. R., Ferreira V S, et al.* Electroanalytical Determination of Lidocaine in Pharmaceutical Preparations Using Boron-Doped Diamond Electrodes // *Electroanal.* 2007. Vol. 19. N 11. P. 1189–1194.
7. *Плотиця С. І., Дубенська Л. О., Блажеєвський М. Є.* Полярографічне визначення лідокаїну з використанням пероксомоносульфату // *Тези доп. Київ. конф. з аналіт. хімії. Сучасні тенденції, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка А.Т. Пилипенка*. К. 2014. С. 148.
8. *Плотиця С. І., Дубенська Л. О., Блажеєвський М. Є.* Використання пероксомоносульфату для полярографічного визначення тримекаїну // *Прикладні аспекти електрохімічного аналізу: Тези доповідей IV Наук-практ. семінару студентів, аспірантів і молодих учених*. Львів, 2014. С. 21.
9. *European Pharmacopoeia*. 7-th Ed. Strasbourg: Council of Europe, 2010.
10. *United States Pharmacopoeia*. USP 30-NF25 Convention Inc. Rockville. MD XXVI. 2007.
11. Державна Фармакопея України. Доп. 1. Харків: РІГЕР, 2008.
12. *Гризодуб А. И.* Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств // *Фармаком*. 2006. № 1/2. С. 35–44.
13. *Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств*. Т. 3 / под ред. В. П. Георгиевского. Харьков: НТМТ, 2011.



## THE VALIDATION OF METHOD OF LIDOCAINE POLAROGRAPHIC DETERMINATION IN INJECTION SOLUTION

S. Plotytsya<sup>1</sup>, L. Dubenska<sup>1</sup>, M. Blazheyevskiy<sup>2</sup>, O. Sarakhman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Ivan Franko Lviv National University,  
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine  
e-mail: dubensky@gmail.com*

<sup>2</sup>*National University of Pharmacy,  
Blucher Str., 4, 61168 Kharkiv, Ukraine  
e-mail: blazejowski@ukr.net*

The validation of methods of lidocaine polarographic determination in the injection solution of lidocaine hydrochloride (Corporation "Arterium" producer JSC "Halychpharm") has been carried out. The technique is based on the oxidation of lidocaine tertiary nitrogen to polarographic active N-oxide using peroxomonosulfate with following product reduction on the mercury dropping electrode. The main validation parameters: robustness, linearity, accuracy as well as precision in the range of method application has been determined. The correctness of the methods of lidocaine quantitative determination in solutions for injection was confirmed using validation. The technique meets to modern requirements for methods of quantification of substances in drugs: it is characterized by low value of residual standard deviation  $S_0 = 0,4383$ , it is remarkable for a low detection limit ( $C_{\min}$  within  $1 \cdot 10^{-6}$  M –  $2 \cdot 10^{-6}$  M), the criterion value of linear correlation coefficients  $R_c = 0.99974$  verges towards to 1. The calculated value of complete uncertainty of the results of analysis is equal  $\Delta_{As} = 1.17\%$  and does not exceed the maximum permissible uncertainty of analysis results 1,6%, as well as it indicates that the sample preparation and analytical measurements of the signal do not cause a significant error in the results of the analysis.

Processed technique can be used to develop of analytical normative documentation on drug, in the practice of state laboratories of drug quality control as well as factory laboratories of pharmaceutical companies. Proposed technique for sensitivity and selectivity predominates over existing titrimetric methods for anesthetic determination, and it is more express and economically favorable than chromatographic techniques.

*Key words:* polarography, lidocaine, anesthetics, peroxomonosulfate.

Стаття надійшла до редколегії 02.11.2015

Прийнята до друку 12.01.2016