

В. І. Гриценко¹, Л. С. Кієнко¹, Л. О. Бобрицька¹, О. С. Назарова²¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України² АТ «БІОЛІК», Україна

РОЗРОБКА І ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АЦИКЛОВІРУ ТА МІРАМІСТИНУ У СКЛАДІ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ

Актуальність. Основними компонентами лікарського препарату, які впливають на його якість, ефективність і безпеку, є активні фармацевтичні інгредієнти. До складу комбінованих лікарських препаратів входять діючі речовини, фармакологічний ефект яких може бути направлений на один або декілька аспектів патогенетичного процесу. При цьому активні фармацевтичні інгредієнти можуть мати як подібні, так і відмінні фізико-хімічні властивості. У розробці нового лікарського засобу для лікування герпесвірусних захворювань нами використано субстанції ацикловір та мірамістин. Важливим етапом у комплексі науково-дослідних робіт зі створення нового лікарського препарату є стандартизація, що передбачає визначення вимог до якості використовуваних субстанцій.

Метою роботи є розробка і валідація методики одночасного кількісного визначення ацикловіру та мірамістину, що є діючими речовинами нового комбінованого препарату.

Результати. Значення коефіцієнтів кореляції для ацикловіру та мірамістину відповідає вимогам критерію прийнятності й підтверджує лінійну залежність між «введеною» і «виявленою» кількістю досліджуваних речовин у всьому діапазоні досліджуваних концентрацій (80-120 %). З'ясовано, що методика визначення діючих речовин задовольняє вимоги прецизійності на рівні збіжності. За допомогою високоефективної рідинної хроматографії визначено, що вміст ацикловіру в досліджуваній формі становить від 47,5 мг до 52,5 мг, а вміст мірамістину – від 4,75 мг до 5,25 мг.

Висновки. Розроблено методику кількісного визначення ацикловіру та мірамістину в м'якій лікарській формі з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії. Проведені валідаційні характеристики підтверджують специфічність, лінійність, прецизійність та правильності запропонованої методики.

Ключові слова: стандартизація; ацикловір; мірамістин; кількісне визначення; валідація методики

V. I. HRYTSENKO¹, L. S. KIENKO¹, L. O. BOBRYTSKA¹, O. S. NAZAROVA²¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine² JSC "BIOLIK", Ukraine

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF ACYCLOVIR AND MIRAMISTIN IN A SOFT DOSAGE FORM

Topicality. The main components of a drug affecting its quality, efficacy and safety are active pharmaceutical ingredients. Combined drugs include active substances, which pharmacological effect can be directed to one or more aspects of the pathogenetic process. Active pharmaceutical ingredients can have both similar and different physicochemical properties. When developing a new drug for the treatment of herpes viral diseases we used the substances acyclovir and miramistin. An important stage in the complex of research works on creation of a new drug is standardization, which includes setting the requirements for the quality of the substances used.

Aim. To develop and validate the method for the simultaneous quantification of acyclovir and miramistin, which are the active substances of a new combined drug.

Results. The value of the correlation coefficients for acyclovir and miramistin satisfies the requirements of the acceptance criterion and confirms the linear relationship between the "introduced" and "found" amount of test substances within the whole range of the concentrations studied (80-120 %). It has been found that the method of determination of active substances meets the requirements of precision at the level of convergence. Using high performance liquid chromatography it has been determined that the content of acyclovir in the test form is in the range from 47.5 mg to 52.5 mg, while the content of miramistin – from 4.75 mg to 5.25 mg.

Conclusions. The method for the quantitative determination of acyclovir and miramistin in the soft dosage form using high performance liquid chromatography has been developed. The validation characteristics studied confirm specificity, linearity, precision and accuracy of the method proposed.

Key words: standardization; acyclovir; miramistin; quantification; validation method

В. И. Гриценко¹, Л. С. Киенко¹, Л. А. Бобрицкая¹, Е. С. Назарова²

¹ *Национальный фармацевтический университет
Министерства здравоохранения Украины*

² *АО «БИОЛИК», Украина*

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЦИКЛОВИРА И МИРАМИСТИНА В СОСТАВЕ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Актуальность. Основными компонентами лекарственного препарата, которые влияют на его качество, эффективность и безопасность, являются активные фармацевтические ингредиенты. В состав комбинированных лекарственных препаратов входят действующие вещества, фармакологический эффект которых может быть направлен на один или несколько аспектов патогенетического процесса. При этом активные фармацевтические ингредиенты могут иметь как одинаковые, так и разные физико-химические свойства. При разработке нового лекарственного средства для лечения герпесвирусных заболеваний нами использованы субстанции ацикловир и мирамистин. Важным этапом в комплексе научно-исследовательских работ по созданию нового лекарственного препарата является стандартизация, которая включает установление требований к качеству используемых субстанций.

Цель работы – разработка и валидация методики одновременного количественного определения ацикловира и мирамистина, которые являются действующими веществами нового комбинированного препарата.

Результаты. Значение коэффициентов корреляции для ацикловира и мирамистина удовлетворяет требованиям критерия приемлемости и подтверждает линейную зависимость между «введенным» и «найденным» количеством исследуемых веществ во всем диапазоне исследуемых концентраций (80-120 %). Установлено, что методика определения действующих веществ удовлетворяет требованиям прецизионности на уровне сходимости. С помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии определено, что содержание ацикловира в исследуемой форме находится в интервале от 47,5 мг до 52,5 мг, а содержание мирамистина – от 4,75 мг до 5,25 мг.

Выводы. Разработана методика количественного определения ацикловира и мирамистина в мягкой лекарственной форме с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии. Проведенные валидационные характеристики подтверждают специфичность, линейность, прецизионность и правильность предложенной методики.

Ключевые слова: стандартизация; ацикловир; мирамистин; количественное определение; валидация методики

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Відповідно до вимог Державної фармакопеї України (ДФУ) методики кількісного визначення лікарських речовин, що належать до методик контролю якості на лікарські засоби (ЛЗ), мають бути валідовані. Крім того, валідація аналітичних методик є обов'язковою вимогою належної виробничої практики. Головною метою валідації аналітичної методики є експериментальний доказ того, що методика придатна для розв'язання передбачуваних завдань. Методики контролю якості повинні бути точними та відтворюваними. В Україні є чинними нормативні документи зі стандартизації активних фармацевтичних інгредієнтів і готових ЛЗ, гармонізовані з нормативними документами Європейського Союзу (ЄС), ІСН, РІС, РІС/С. Ці документи актуалізуються відповідно до стратегії інтеграції України в ЄС [1, 2].

Тому обов'язковим етапом у розробці нового ЛЗ є стандартизація, яка передбачає визначення якості лікарського препарату (ЛП), що відповідає вимогам нормативно-технічної документації і ДФУ [3].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Аналіз публікацій засвідчує перспективність застосування ацикловіру та мірамістину в терапії герпесвірусних захворювань [4]. Як доводять результати маркетингових досліджень, виробники ЛЗ для лікування герпесвірусних хвороб на фармацевтичний ринок України поставляють монопрепарати (94 %) [5]. Проте відомо, що комбіновані ЛЗ уможливають вплив на різні ланки патогенезу захворювання. Отже, актуальність створення комбінованого ЛП та розробка методик кількісного визначення діючих речовин не викликає сумнівів.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Фармакологічні дослідження довели, що поєднання субстанції ацикловіру з мірамістином у м'якій лікарській формі (МЛФ) суттєво скорочує тривалість герпесвірусного захворювання [6]. Доцільними були розробка методик кількісного визначення діючих речовин та проведення валідації аналітичної методики.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи є розробка і валідація методики кількісного визначення ацикловіру та мірамістину в м'якій лікарській формі для застосування в схемі комплексного лікування герпесвірусних хвороб.

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом досліджень є МЛФ, яка містить у своєму складі діючі речовини ацикловір (фірми «TEVA Pharmaceutical and Chemical (Hangzhou) Co., Ltd», Китай) та мірамістин (фірми ТОВ «Інфамед», Росія). Кількісний вміст ацикловіру і мірамістину запропоновано визначати методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), яка дозволяє отримувати результати швидко, із високою точністю та надійністю [7, 8]. Дослідження проводили з використанням аналітичного обладнання: хроматографа фірми «Waters 2487» (США), ваг ВА-210S фірми «Sartorius» (Німеччина), мірного посуду класу А.

Використовували такі умови хроматографування: хроматографічна колонка Waters Spherisorb CNRP розміром (4,6 x 250) мм, заповнена сорбентом з розміром частинок 5 мкм. Як рухоми фазу використовували суміш ацетонітрил Р – буферний розчин рН 5,0 (50:50). Швидкість

потoku –1,0 мл/хв, температура колонки 30 °С. Детектування за довжини хвилі 265 нм.

Основними валідаційними характеристиками є: специфічність, лінійність, прецизійність і правильність.

Специфічність тесту для ВЕРХ підтверджується тим, що час утримування піка ацикловіру та мірамістину на хроматограмі випробуваного розчину (рис. 1) збігається з часом утримування цих піків на хроматограмі розчину порівняння (рис. 2).

Відповідно до вимог ДФУ діапазон застосування методики для тесту «Кількісне визначення» має бути в межах від 80 % до 120 % щодо номінального значення. Досліджувані концентрації наведено в «нормалізованих» координатах, тобто в процентах до номінального значення (рис. 3, 4).

На рис. 3 зображено лінійну залежність площі піка від концентрації ацикловіру в нормалізованих координатах.

На рис. 4 наведено лінійну залежність площі піка від концентрації мірамістину в нормалізованих координатах.

Розрахування параметрів лінійної залежності $Y_i = bX_i + a$ для ацикловіру та мірамістину було виконано методом найменших квадратів. Результати наведено в табл. 1 і 2.

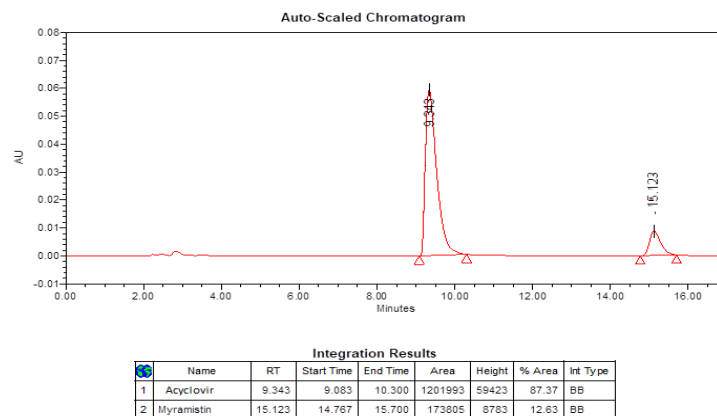


Рис. 1 Хроматограма випробуваного розчину

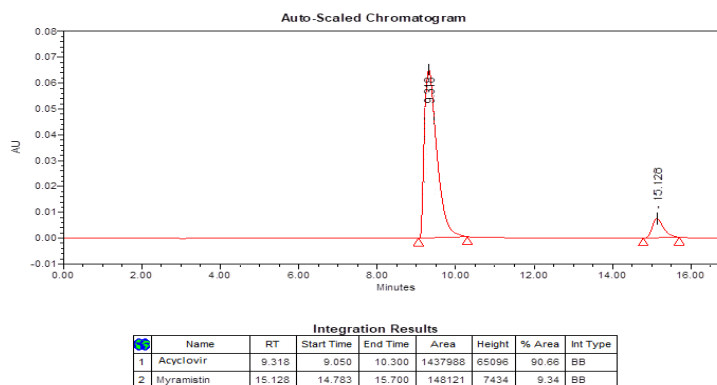


Рис. 2 Хроматограма розчину порівняння

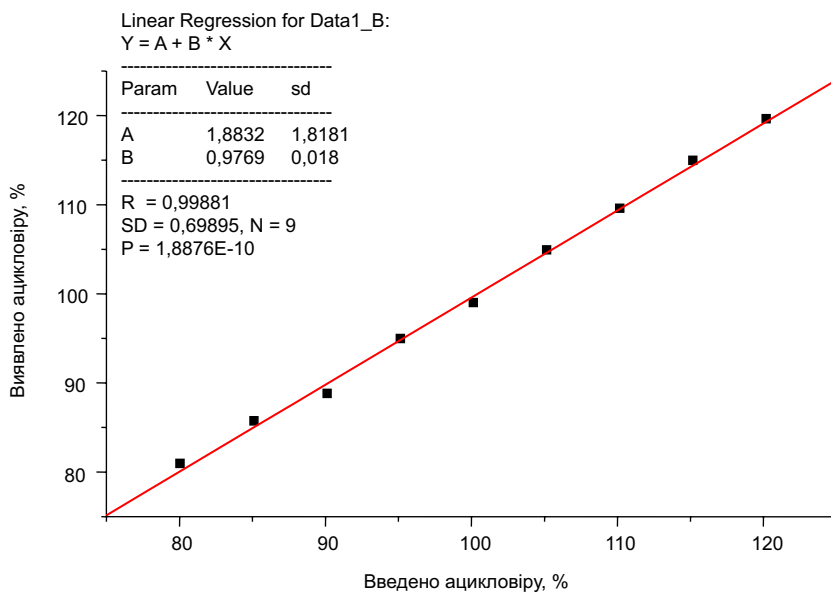


Рис. 3 Лінійна залежність площі піка від концентрації ацикловіру в нормалізованих координатах

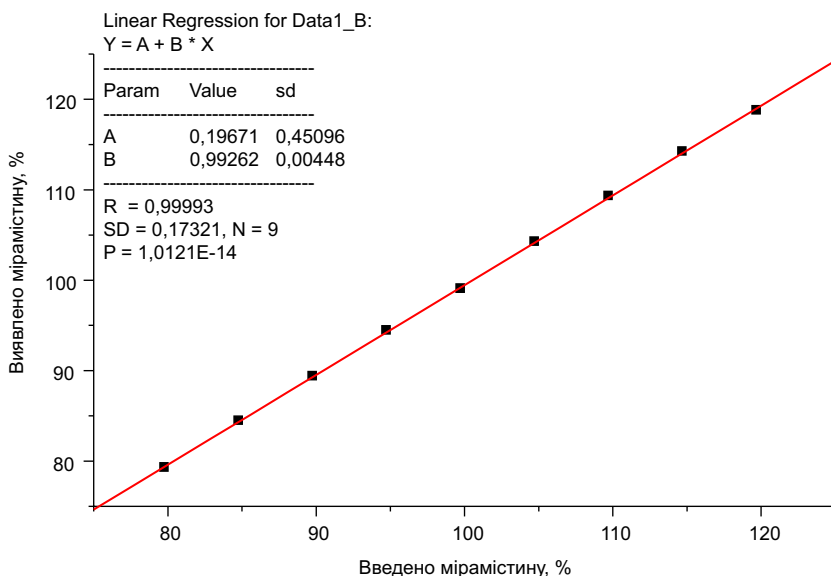


Рис. 4 Лінійна залежність площі піка від концентрації мірамістину в нормалізованих координатах

Таблиця 1

МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІНІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ ДЛЯ АЦИКЛОВІРУ

Параметри	Значення	Критерій	Висновок
b	0,9769	-	-
S _b	0,018	-	-
a	1,8832	1) $\leq 1,8946 \cdot S_a = [3,57]$ 2) якщо не виконується 1), то $\leq [2,6]$	Відповідає Відповідає
S _a	1,8181	-	-
S _r (RSD ₀)	0,69895	-	-
S ₀ (RSD _d /b)	0,72	≤ 84	Відповідає
r	0,99881	$\geq 0,9981$	Відповідає

Таблиця 2

МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІНІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ ДЛЯ МІРАМІСТИНУ

Параметри	Значення	Критерій	Висновок
b	0,99262	-	-
S _b	0,00448	-	-
a	0,19671	1) $\leq 1,8946 \cdot S_a = 0,85 $ 2) якщо не виконується 1), то $\leq 2,6 $	Відповідає Відповідає
S _a	0,45096	-	-
S _r (RSD _σ)	0,17321	-	-
S ₀ (RSD _{σ/b})	0,17	≤ 84	Відповідає
r	0,99993	$\geq 0,9981$	Відповідає

Таблиця 3

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ МОДЕЛЬНИХ СУМШЕЙ І ЇХ СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА
ДЛЯ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ АЦИКЛОВІРУ

№ модельного розчину	Введено в % до концентрації розчину порівняння ($X_i = C_i/C_{st}$, %)	Виявлено в % до концентрації розчину порівняння ($Y_i = S_i/S_{st}$, %)	Виявлено в % до введенного ($Z_i = Y_i/X_i$, %)
1	80,10	80,88	100,97
2	85,17	85,65	100,56
3	90,18	88,73	98,39
4	95,19	94,90	99,69
5	100,20	98,92	98,72
6	105,21	104,83	99,64
7	110,22	109,51	99,35
8	115,23	114,88	99,70
9	120,24	119,56	99,43
Середнє, Z_{cp} , %			99,61
Відносне стандартне відхилення, RSD _z , %			0,81
$RSD_z (\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \frac{(Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}}{n-1}}$			
Відносний довірчий інтервал			
$\Delta (\%) = t(95\%, 8) \cdot RSD_z = 1,8595 \cdot 0,81$			1,50
Критичне значення для збіжності результатів Δ_{As} , % (гранична невизначеність)			1,6
Оцінка збіжності:			1,50 < 1,6
Систематична похибка $\Delta = Z_{cp} - 100 $			0,39
Критерій незначущості систематичної похибки:			
1) Статистична незначущість: $\Delta / 3 = 0,39 / 3 = 0,13$ $0,39 > 0,13$			Не виконується
2) Практична незначущість: якщо не виконується 1), то $\leq 0,51 > 0,39$			Виконується
Загальний висновок про методику			Коректна

Розрахування параметрів лінійної залежності було виконано за даними табл. 3 та 4.

Лінійність методики характеризують такі критерії прийнятності, як коефіцієнт кореляції (r) та вільний член лінійної залежності для розрахованої регресійної прямої (a), що характеризує систематичну похибку аналізу. Вільний член пря-

мої, розрахований для ацикловіру 1,8832, має задовольняти критерій статистичної незначущості, тобто $\leq 3,57$ (для мірамістину $0,19671 \leq 0,85$). Високе значення коефіцієнтів кореляції r для ацикловіру 0,99881 та для мірамістину 0,99993 задовольняє вимоги критерію прийнятності й підтверджує лінійну залежність між «введеною»

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ МОДЕЛЬНИХ СУМІШЕЙ І ЇХ СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА
ДЛЯ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МІРАМІСТИНУ

№ модельного розчину	Введено в % до концентрації розчину порівняння ($X_i = C_i/C_{st}$, %)	Виявлено в % до концентрації розчину порівняння ($Y_i = S_i/S_{st}$, %)	Виявлено в % до введеного ($Z_i = Y_i/X_i$, %)
1	79,81	79,26	99,31
2	84,80	84,42	99,55
3	89,78	89,35	99,52
4	94,77	94,43	99,64
5	99,76	99,03	99,27
6	104,75	104,23	99,50
7	109,74	109,29	99,56
8	114,72	114,21	99,55
9	119,71	118,76	99,21
Середнє, Z_{cp} , %			99,46
Відносне стандартне відхилення, RSD_z , %			0,15
$RSD_z (\%) = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n \frac{(Z_i - \bar{Z})^2}{n-1}}{n-1}}$			
Відносний довірчий інтервал			0,28
$\Delta (\%) = t (95\%, 8) \cdot RSD_z = 1,860 \cdot 0,15$			
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta_{кр}$ (гранична невизначеність)			1,6
Оцінка збіжності:			0,28 < 1,6
Систематична похибка $\Delta = Z_{cp} - 100 $			00,50
Критерій незначущості систематичної похибки:			
1) Статистична незначущість: $\Delta / 3 = 0,54 / 3 = 0,50 < 0,28$			Не виконується
2) Практична незначущість: якщо не виконується 1), то $\leq 0,51 > 0,50$			Виконується
Загальний висновок про методику			Коректна

і «виявленою» кількістю досліджуваних речовин у всьому діапазоні досліджуваних концентрацій (80-120 %) [9, 10].

Правильність або точність методики характеризує ступінь відповідності між відомим значенням і значенням, одержаним за цією методикою. Правильність методики перевірено методом «введено-виявлено». Результати визначення ацикловіру та мірамістину в розчинах, кожен з яких проаналізовано двічі, в області аналітичних концентрацій наведено в табл. 3 і 4.

Правильність методики оцінюють за критерієм статистичної або практичної незначущості систематичної похибки d (0,39 – для ацикловіру; 0,50 – для мірамістину). Дані табл. 3 та 4 засвідчують, що критерії статистичної незначущості систематичної похибки методики виконуються як для ацикловіру, так і для мірамістину. Систематична похибка методики є статис-

тично і практично незначущою, тобто методика характеризується достатньою правильністю в усьому діапазоні концентрацій.

Методика визначення ацикловіру та мірамістину відповідає вимогам прецизійності на рівні збіжності (табл. 3, 4), оскільки значення відносного довірчого інтервалу величини Z (Δ 1,5 % – для ацикловіру; 0,28 – для мірамістину) менше від максимально допустимої невизначеності результатів аналізу 1,6 %.

Отже, підтверджено лінійність, прецизійність і правильність визначення ацикловіру і мірамістину методом ВЕРХ у всьому діапазоні концентрацій від 80 до 120 %.

На основі вимог ДФУ і результатів кількісного визначення ацикловіру і мірамістину в 1 г препарату виявлено, що вміст цих речовин перебуває в інтервалі від 47,5 мг до 52,5 мг і від 4,75 мг до 5,25 мг відповідно (± 5 % від номінального вмісту).

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Розроблено методику одночасного кількісного визначення ацикловіру та мірамістину у складі МЛФ із використанням методу ВЕРХ.
2. Проведені валідаційні дослідження з використанням критеріїв прийнятності для

допуску вмісту $\pm 5\%$ підтверджують специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність) та правильність запропонованої методики.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці методик контролю якості на МЛФ з ацикловіром та мірамістином.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Стандартизація фармацевтичної продукції : нормативні документи МОЗ України : в 2 т. / М. О. Ляпунов та ін. Київ : Моріон, 2014. Т. 1. 1509 с.
2. Стандартизація фармацевтичної продукції : нормативні документи МОЗ України : в 2 т. / М. О. Ляпунов та ін. Київ : Моріон, 2016. Т. 2. 709 с.
3. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
4. Дунаевский А. М., Кириченко И. М. Клиническое обоснование использования препарата Мирамистин в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний респираторной системы : обзор литературы. *Поликлиника*. 2013. № 5. С. 6–12.
5. Marketing analysis of the assortment of drugs for the treatment of herpes viral diseases at the pharmaceutical market of Ukraine / L. Kienko et al. *EUREKA : Health Sciences*. 2020. № 3. P. 70–76. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001285>
6. Study of antiherpetic activity of a soft dosage form with acyclovir and miramistin / V. I. Hrytsenko et. al. *JGPT*. 2020. Vol. 12. P. 397–404.
7. Грудько В. О., Шмирьова Ю. В. Розробка методики кількісного визначення мірамістину в мазі «Фімостин». *Фармацевтичний часопис*. 2008. № 3. С. 40–43. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2008.3.3088>
8. Разработка методики определения фрагмента ацикловира в составе инновационного лекарственного препарата ациклогерманий методом ВЭЖХ. Идентификация основной примеси / С. В. Аleshin и др. *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2016. Т. 16, № 1. С. 93–99. URL: <http://www.sorpchrom.vsu.ru/articles/20160111.pdf>
9. Гризодуб А. И. Стандартные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. *Фармаком*. 2006. № 1-2. С. 35–44.
10. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / А. И. Гризодуб и др. *Фармаком*. 2004. № 3. С. 3–17.

REFERENCES

1. Liapunov, M., Bezuhla, O., Pidpruzhnykov, Yu., Hudz, N., Zakrevska, Ya. (2014). *Standartyzatsiia farmatsevtichnoi produktsii: normatyvni dokumenty MOZ Ukrainy. (Vols.1- 2; Vol. 1)*. Kyiv: Morion, 1509.
2. Liapunov, M., Bezuhla, O., Pidpruzhnykov, Yu., Hudz, N., Zakrevska, Ya. (2016). *Standartyzatsiia farmatsevtichnoi produktsii: normatyvni dokumenty MOZ Ukrainy. (Vols.1- 2; Vol. 2)*. Kyiv: Morion, 709.
3. Derzhavne pidprimstvo "Ukrains'kyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likars'kyh zasobiv". (2015). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy. (Vols. 1-3; Vol. 1)*. (2nd ed.). Kharkiv, 1128.
4. Dunaievych, A. M., Kirichenko, I. M. (2013). *Poliklinika*, 5, 6–12.
5. Kienko, L., Hrytsenko, V., Iakovlieva, L., Bobrytska L. (2020). Marketing analysis of the assortment of drugs for the treatment of herpes viral diseases at the pharmaceutical market of Ukraine. *EUREKA: Health Sciences*, 3, 70–76. doi: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001285>
6. Hrytsenko, V. I., Kienko, L. S., Bobrytska, L. A., Rybalko, S. L., Starosila D. B. (2020). Study of antiherpetic activity of a soft dosage form with acyclovir and miramistin. *JGPT*. 12, 397–404.

7. Hrudko, V. O., Shmyrova, Yu. V. (2008). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 3, 40–43. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2008.3.3088>
8. Aleshin, S. V., Ambrosov, I. V., Matelo, S. K., Shokhin I. Ye. (2016). *Sorbtsyonnye i khromatohraficheskie protsessy*, 16 (1), 93–99. Available at: <http://www.sorpchrom.vsu.ru/articles/20160111.pdf>
9. Grizodub, A. I. (2006). *Farmakom*, 1/2, 35–44.
10. Grizodub, A. I., Leontev, D. A., Denisenko, N. V., Podpruzhnikov, Yu. V. (2004). *Farmakom*, 3, 3–17.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.

E-mail: kienko.pharm@gmail.com.

Національний фармацевтичний університет

Гриценко В. І. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-5546-4019>)

Кієнко Л. С. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-9762-1692>)

Бобрицька Л. О. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0002-4953-077X>)

Назарова О. С. (ORCID – <https://orcid.org/0000-0003-4421-9066>)

Надійшла до редакції 23.10.2020 р.