

ФАРМАЦІЯ

УДК 543.06: 543.42:615.454.1:615.014.2

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2025.4.10>

РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ СИЛДЕНАФІЛУ ЦИТРАТУ У ФОРМІ ПОРОШКІВ МАЛОСЕРІЙНОГО ВИРОБНИЦТВА ДЛЯ ПЕРСОНАЛІЗОВАНОЇ ТЕРАПІЇ

Бевз Олена Валеріївна,кандидат фармацевтичних наук, доцент,
докторант кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0002-7695-3612**Георгіянц Вікторія Акопівна,**доктор фармацевтичних наук, професор,
завідувач кафедри фармацевтичної хімії
Національного фармацевтичного університету
ORCID: 0000-0001-8794-8010

У сучасних умовах персоналізованої медицини забезпечення якості лікарського засобу силденафілу цитрату малосерійного виробництва набуває особливої актуальності, зокрема для педіатричних пацієнтів та хворих, які потребують індивідуального підбору дозування. Одним із таких препаратів є силденафілу цитрат, що рекомендований міжнародними клінічними протоколами для лікування легеневої гіпертензії у дітей, однак на фармацевтичному ринку України відсутні лікарські форми з необхідними дозуваннями 5 мг та 10 мг. Це зумовлює вимушене застосування лікарських засобів промислового виробництва у формі таблеток поза межами зареєстрованих показань (off-label), що супроводжується ризиком помилок у дозуванні та зниженням безпеки фармакоterapiї. Тому екстемпоральне виготовлення дозованих порошків силденафілу цитрату є актуальним інструментом підвищення доступності і персоналізації лікування, але потребує впровадження надійних, швидких і економічно доцільних методів аналітичного контролю.

У межах дослідження розроблено та валідовано спектрофотометричну методику визначення силденафілу цитрату, адаптовану до умов аптечного контролю якості. Встановлено характерні спектральні параметри діючої речовини в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої: максимум абсорбції при 292 нм і мінімум при 267 нм, що дозволяють одночасно виконувати ідентифікацію та кількісне визначення. Проведена валідація методики відповідно до вимог ДФУ підтвердила її специфічність, лінійність (підтверджена високим значенням коефіцієнта кореляції $r = 0,9993$), робастність, правильність та прецизійність, що свідчить про відтворюваність методики та її придатність для фармацевтичного аналізу.

Для забезпечення якості впродовж терміну придатності, було вивчено стабільність лікарського засобу за запропонованою методикою і встановлено, що досліджуваний лікарський засіб стабільний впродовж 180 днів за умов зберігання при кімнатній температурі, у герметичній упаковці виробника.

Таким чином, запропонована спектрофотометрична методика є простою, доступною, економічною та повністю придатною для рутинного аналітичного супроводу виготовлення лікарських засобів силденафілу цитрату у формі порошків в умовах аптек. Її впровадження дозволяє підвищити якість і безпечність персоналізованої терапії та може бути використане як основа для створення проєкту аналітичної нормативної документації і подальшої розробки монографії для Державної фармакопеї України.

Ключові слова: силденафілу цитрат, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому діапазоні, екстемпоральний лікарський засіб, персоналізована медицина, валідація методики, стабільність.

Olena Bevz, Victoriya Georgiyants. Development of a spectrophotometric method for the determination of sildenafil citrate preparation in the form of small-batch powders for personalised therapy

In the current context of personalised medicine, ensuring the quality of sildenafil citrate medicinal products manufactured in small batches is of particular relevance, especially for paediatric patients and individuals requiring individually adjusted dosing. Sildenafil citrate is recommended by international clinical guidelines for the treatment of pulmonary hypertension in children; however, medicinal products with the required doses of 5 mg and 10 mg are not available on the pharmaceutical market of Ukraine. This leads to the forced use of industrially manufactured tablets outside their authorised indications (off-label), which is associated with the risk of dosing errors and reduced pharmacotherapy

safety. Therefore, the extemporaneous preparation of dose-adjusted sildenafil citrate powders represents an important tool for improving accessibility and personalisation of treatment, yet it requires the implementation of reliable, rapid, and economically feasible analytical quality control methods.

Within the framework of this study, a spectrophotometric method for the determination of sildenafil citrate was developed and validated, adapted specifically to the conditions of in-pharmacy quality control. Characteristic spectral parameters of the active substance in 0.1 M hydrochloric acid solution were established: an absorption maximum at 292 nm and a minimum at 267 nm, which enable simultaneous identification and quantitative determination. Validation of the method in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine confirmed its specificity, linearity (supported by a high correlation coefficient $r = 0.9993$), robustness, accuracy, and precision, which indicates the reproducibility of the method and its suitability for pharmaceutical analysis.

To ensure product quality throughout its shelf life, the stability of the medicinal product was evaluated using the proposed method. It was established that the investigated preparation remains stable for 180 days under storage at room temperature in the manufacturer's sealed packaging.

Thus, the proposed spectrophotometric method is simple, accessible, cost-effective, and fully suitable for routine analytical control of sildenafil citrate powders prepared extemporaneously in pharmacy settings. Its implementation improves the quality and safety of personalised therapy and may serve as a basis for developing draft analytical regulatory documentation and further elaboration of a monograph for inclusion in the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Key words: sildenafil citrate, UV-spectrophotometry, extemporaneous medicinal product, personalised medicine, method validation, stability.

Вступ. Схема медикаментозного лікування легеневої гіпертензії у дітей [1] включає застосування силденафілу в дозуванні 5 мг (для дітей вагою менше 8 кг) та 10 мг (для пацієнтів старше 1 року та вагою менше 20 кг) тричі на день [2, 3], проте на фармацевтичному ринку України представлені лікарські засоби промислового виробництва у формі таблеток, вкритих оболонкою, до складу яких входить силденафілу цитрат (в перерахунку на силденафіл) в дозуванні 20 мг, 25 мг, 50 мг та 100 мг [4]. Що призводить до використання лікарських засобів поза межами призначення (офф-лейбл), з ризиками помилок в дозуванні та фармакологічної неефективності або виникненням побічних дій [5]. Тому адаптивним рішенням є екстемпоральне виготовлення, що дозволяє швидко реагувати на індивідуальні потреби пацієнтів та оперативно виготовляти потрібні дози лікарського засобу силденафілу [6]. Виготовлення порошків силденафілу в дозах 5 мг та 10 мг виглядає не лише доцільним, але й стратегічно важливим для забезпечення якісної, безпечної та персоналізованої терапії, що дозволяє зменшити ризик дефіциту, забезпечити точне дозування, уникнути дроблення таблеток і контролювати стабільність препарату. При цьому питання забезпечення якості – точність дозування, гомогенність суміші та стабільність лікарського засобу – набувають особливого значення [7–9].

Лікарські засоби в формі порошків для орального застосування мають відповідати вимогам статей ДФУ «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Лікарські засоби» та «Порошки для орального застосування» [8, 9]. При виготовленні лікарських засобів в умовах аптек можна застосовувати готові лікарські засоби. У зв'язку з тим, що досліджувані порошки з силденафілом малосе-

рційного виробництва необхідною вимогою є проведення контролю якості та встановлення терміну придатності за результатами вивчення стабільності.

Згідно монографій Європейської фармакопеї [10] та ДФУ [11] для ідентифікації силденафілу цитрату в субстанції використовується абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області, в готових лікарських засобах, згідно монографій Британської фармакопеї [12] використовують метод тонкошарової хроматографії в середовищі метанолу, з використанням рухомої фази метанол-етилацетат (4:8), а кількісну оцінку проводять методом рідинної хроматографії, готуючи зразки в суміші мурашиної кислоти та пероксиду водню з використанням колонки з нержавіючої сталі розміром 15 см × 3,9 мм, заповненої сорбентом октадецилсиліконовий гель (С18, 5 мкм), рухомої фази – суміші ацетонітрил : метанол : 0,7% розчин триетиламіну (17:25:58), елюювання в ізократичному режимі та детектуванні при 290 нм. Недоліками цих методів для умов аптеки є тривале проведення аналізу, використання прекурсорів, відсутність кваліфікованого спеціаліста для виконання хроматографічних досліджень та необхідність дороговартісного обладнання з комплектуючими.

Тому, як альтернативний, експресний і економічний метод для ідентифікації та кількісної оцінки нами запропоновано абсорбційну спектрофотометрію в ультрафіолетовому діапазоні.

Мета та завдання. Розробити спектрофотометричну методику визначення силденафілу цитрату в екстемпоральних порошках малосерійного виробництва відповідно до вимог ДФУ та чинного законодавства, для забезпечення контролю якості під час виробництва та встановлення терміну придатності лікарського засобу.

Методи дослідження. Впродовж першого I–III кварталів 2025 року, було підбрано умови проведення спектрофотометричного визначення силденафілу цитрату в складі порошків малосерійного виробництва, вивчені валідаційні характеристики підбраної методики та проведена апробація на об'єктах досліджень, відповідно до фармакопейних вимог за показниками «Ідентифікація», «Однорідність вмісту», «Кількісне визначення» та вивчена стабільність лікарського засобу для встановлення терміну придатності.

Аналіз методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій ділянках (ДФУ 2.2.25^N / ЄФ 2.2.25) проводили на спектрофотометрі UV/VIS OPTIZEN Alpha, наважки зразків зважували на аналітичних вагах AXIS. Пробопідготовку проводили використовуючи мірний посуд класу А і реактиви, що відповідають вимогам ЄФ/ДФУ.

Визначення силденафілу цитрату в лікарській формі визначали за наступною методикою:

Випробовуваний розчин. Масу порошку, еквіваленту 1 мг силденафілу, розчиняють у 50,0 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої (концентрація силденафілу – 0,02 мг/мл).

Розчин порівняння (а). 50,0 мг силденафілу цитрату (СЗ, РСЗ) розчиняють у 50,0 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої (концентрація силденафілу – 1 мг/мл).

Розчин порівняння (b). 1,0 мл отриманого розчину розводять тим самим розчинником до 50,0 мл (концентрація силденафілу – 0,02 мг/мл).

Розчин плацебо. 300,0 мг глюкози розчиняють у 50,0 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої.

Валідацію спектрофотометричної методики кількісного визначення бензалконію хлориду в об'єктах дослідження проводили відповідно до статті 5.3.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань» Державної Фармакопеї України [13] за такими параметрами: правильність, прецизійність, специфічність, лінійність та діапазон застосування.

Підтвердження лінійності та правильності методики.

Модельні розчини для вивчення лінійності готували шляхом розведення аліквот 0,8 мл, 0,85 мл, 0,90 мл, 0,95 мл, 1,0 мл,

1,05 мл, 1,1 мл, 1,15 мл та 1,2 мл розчину порівняння (а) до 50,0 мл 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до отримання концентрації розчинів 0,016 мг/мл, 0,017 мг/мл, 0,018 мг/мл, 0,019 мг/мл, 0,02 мг/мл, 0,021 мг/мл, 0,022 мг/мл, 0,023 мг/мл та 0,024 мг/мл відповідно.

Результати дослідження. Для вивчення спектральних характеристик силденафілу цитрату в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої та підтвердження специфічності запропонованої методики вивчали характерні спектри випробовуваного розчину, розчину порівняння (b) та розчину плацебо в діапазоні довжин хвиль 220–400 нм (рис. 1).

Встановлено, що абсорбційні спектри поглинання розчинів силденафілу цитрату в кислому середовищі характеризуються наявністю максимуму абсорбції при довжині хвилі 292 нм та мінімуму при 267 нм.

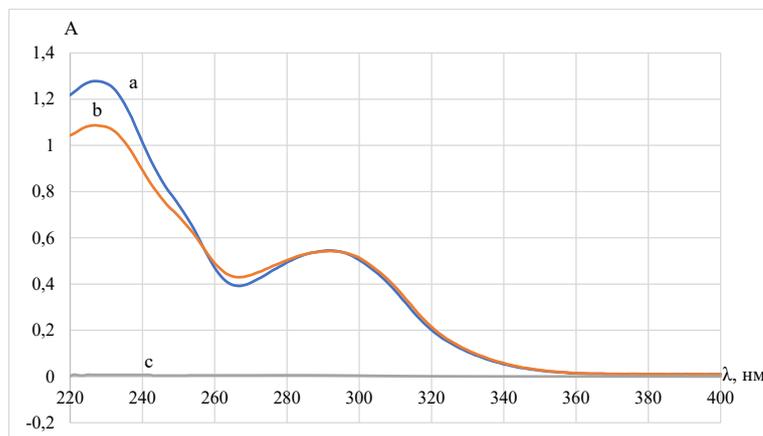


Рис. 1. Абсорбційні спектри: а – випробовуваного розчину, б – розчину порівняння, с – розчину плацебо

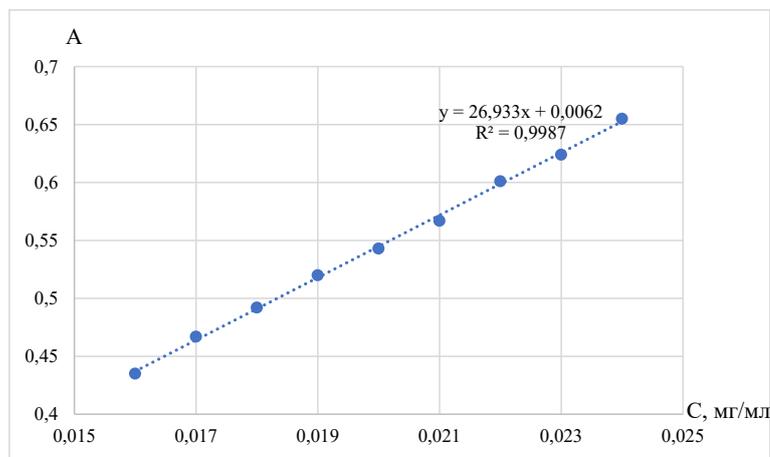


Рис. 2. Графік лінійної залежності абсорбції від концентрації розчинів силденафілу цитрату в модельних розчинах в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої

Як видно з характеру спектру, розчин плацебо не вносить вклад у визначення силденафілу цитрату в порошках, тому методика є достатньо специфічною для завдань фармацевтичного аналізу силденафілу цитрату в досліджуваній лікарській формі.

Для оцінки лінійності аналізували модельні розчини в діапазоні концентрацій 80%–120% від номінального значення. Для кожного розчину одержували по 3 спектри. Одержані результати визначення лінійності абсорбції поглинання при довжині хвилі 292 нм від концентрації наведені на рис. 2, а метрологічні характеристики представлені в табл. 1.

Високе значення коефіцієнта кореляції (r) силденафілу цитрату задовольняє вимогам критерію прийнятності ($r > 0,9981$), і підтверджує лінійність залежності між взятою й знайденою кількістю речовини в області концентрацій від 80% до 120% відносно її номінального вмісту у випробовуваних розчинах лікарського засобу.

Оцінку правильності і прецизійності досліджували на розчинах з концентраціями силденафілу цитрату, які відповідають 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115% і 120% від їх номінальної концентрації у випробовуваному розчині (таблиця 2).

Таблиця 1

Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації силденафілу цитрату від його введеної концентрації в нормалізованих координатах

Параметри	Значення	Критерії прийнятності	Висновки
b	0,9920		
Sb	0,0129		
a	1,1459	$\leq 2,60$	Відповідає
Sa	1,2979		
S0	0,4985	$\leq 0,845$	Відповідає
r	0,9993	$> 0,9981$	Відповідає

Таблиця 2

Результати кількісного визначення силденафілу в модельних розчинах досліджуваних зразків

№	Концентрація силденафілу в досліджуваному розчині, мг/мл	Абсорбція при 292 нм	Введено вміст, %	Знайдено вміст, %
1	0,016	0,435	80,00	80,11
2	0,017	0,467	85,00	86,00
3	0,018	0,492	90,00	90,61
4	0,019	0,52	95,00	95,76
5	0,02	0,543	100,00	100,00
6	0,021	0,567	105,00	104,42
7	0,022	0,601	110,00	110,68
8	0,023	0,624	115,00	114,92
9	0,024	0,655	120,00	120,63

Таблиця 3

Результати перевірки правильності та прецизійності

Параметр	Значення	Вимоги до статистичної незначущості	Вимоги до практичної незначущості	Виконання критерію
$ \bar{z} - 100 $	0,16	$\leq 0,35$	$\leq 0,51$	Виконується за двома критеріями
Δ_{intra}	0,53	$\leq 1,6$	–	Виконується

Таблиця 4

Результати кількісного визначення силденафілу в лікарському засобі

Номінальний вміст силденафілу в складі лікарського засобу	Вміст силденафілу, мг/доза						
	0 день	30 день	60 день	90 день	120 день	150 день	180 день
5 мг	5,00	5,08	5,06	5,04	5,05	5,12	5,04
10 мг	10,02	10,11	10,09	10,14	10,10	10,09	10,07

Як видно з результатів, наведених у таблиці 3, встановлені критерії внутрішньолабораторної прецизійності для методики кількісного визначення силденафілу цитрату в модельних розчинах дотримано. Запропонована методика визначення силденафілу цитрату демонструє належну точність і відтворюваність у всьому діапазоні концентрацій (від 80% до 120%), що підтверджує її коректність.

Робасність методики перевіряли шляхом зміни проведення дослідження у часі між приготуванням розчину та проведенням аналізу (до 60 хв) і температури (± 5 °C). У результаті встановлено, що розчини залишаються стабільними протягом 60 хв, а зміни температури на ± 5 °C не впливають на характер спектру та достовірність отриманих даних.

Для встановлення терміну придатності досліджуваного лікарського засобу метою було підтвердження хімічної стійкості впродовж шести місяців. Для цього була адаптована розроблена методика для кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнта кожні 30 днів, впродовж 6 місяців у дослідно-промислових серіях лікарського засобу силденафілу цитрату у формі порошку для орального застосування.

Результати кількісного визначення при оцінці стабільності вмісту силденафілу цитрату в лікарському засобі наведені в таблиці 4.

Отримані результати свідчать, що вміст силденафілу залишався практично незмінним протягом усього періоду дослідження. Зміни концентрації не перевищували $\pm 10\%$ від початкового значення, що показує, що термін придатності лікарського засобу при температурі 15–25 °C упаковане в саше може становити до 180 днів (6 місяців).

Висновки.

1. Запропоновано метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовому діапазоні визначення силденафілу цитрату як експресну, економічну та доступну альтернативу хроматографічним методам для умов аптечного контролю якості. Запропоновано ідентифікацію проводити за наявністю максимуму поглинання при довжині хвилі 292 нм та мінімуму при 267 нм. Кількісне визначення проводити при довжині хвилі 292 нм з можливим використанням робочого стандартного зразка.

2. Розроблена методика пройшла валідацію відповідно до вимог ДФУ за показниками специфічності, правильності, прецизійності, лінійності та робасності. Встановлено високе значення коефіцієнта кореляції ($r = 0,9993$), що підтверджує лінійність у діапазоні концентрацій 80–120% від номінального вмісту. Методика забезпечує достатню точність ($\Delta = 0,16 \leq 0,35$) та відтворюваність ($\Delta_{\text{intra}} = 0,53 \leq 1,6$), що свідчить про можливість її використання для внутрішньоаптечного контролю якості екстемпоральних порошків силденафілу цитрату.

3. За результатами досліджень стабільності протягом 180 днів встановлено, що зміна вмісту активної речовини не перевищує $\pm 10\%$ від початкового значення, що дозволяє встановити термін придатності порошків силденафілу 6 місяців при температурі зберігання 15–25 °C.

4. Запропонована спектрофотометрична методика може бути використана як нормативна основа для розробки аналітичної нормативної документації на лікарські засоби екстемпорального виготовлення з силденафілом цитратом, а також при підготовці відповідної монографії до Державної фармакопеї України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Легенева гіпертензія у дітей». Затв. наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.06.2016 № 614. 48 с.
2. US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against Use of Revatio in Children with Pulmonary Hypertension. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration; 2012.
3. Simonca L., Tulloh R. Sildenafil in Infants and Children. *Children (Basel)*. 2017;4(7):60. doi:10.3390/children4070060.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
5. Закон України «Про лікарські засоби» від 28.07.2022 № 2469-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20>
6. Штучна Н.І., Вишнеvsька Л.І. Досвід роботи екстемпоральної аптеки та забезпечення населення ліками в умовах воєнного стану. *Вісник фармації*. 2022;2(104):54–60.
7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» від 17.11.2011. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1421-11>
8. Державна фармакопея України. Вид. 2. Т. 3. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2014. 732 с.
9. Державна фармакопея України. Вид. 2. Доповнення 5. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2021. 424 с.

10. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM), Council of Europe; 2023. 4370 p.
11. Державна фармакопея України. Вид. 2. Доповнення 2. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2018. 336 с.
12. British Pharmacopoeia. 2024 ed. London: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA); 2023. URL: <https://www.pharmacopoeia.com/>
13. Державна фармакопея України. Вид. 2. Доповнення 7. Том 2. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2024. 424 с.

REFERENCES

1. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Leheneva hipertenzia u ditei [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), and tertiary (highly specialized) medical care. Pulmonary hypertension in children]. Kyiv, Ukraine: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. [In Ukrainian].
2. FDA drug safety communication: FDA recommends against use of Revatio in children with pulmonary hypertension (2012). Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration.
3. Simonca, L., & Tulloh, R. (2017). Sildenafil in infants and children. *Children (Basel)*, 4(7), 60. <https://doi.org/10.3390/children4070060>
4. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy [State Register of Medicinal Products of Ukraine]. Retrieved from <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument> [In Ukrainian].
5. Zakon Ukrainy "Pro likarski zasoby" vid 28.07.2022 № 2469-IX [Law of Ukraine "On Medicinal Products", 28 July 2022, No. 2469-IX]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20> [In Ukrainian].
6. Shtuchna, N. I., & Vyshnevskaya, L. I. (2022). Dosvid roboty ekstemporalnoi apteky ta zabezpechennia naseleennia likamy v umovakh voiennoho stanu [Experience of an extemporaneous pharmacy and medicine supply in wartime]. *Visnyk farmatsii*, 2(104), 54–60. [In Ukrainian].
7. Nakaz № 812 "Pro zatverdzhennia Pravyl vyrobnytstva (vyhotovlennia) ta kontroliu yakosti likarskykh zasobiv v aptekakh" [Order No. 812 "On approval of the Rules for manufacturing and quality control of medicinal products in pharmacies"]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1421-11> [In Ukrainian].
8. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Vydannia 2, Tom 3 [State Pharmacopoeia of Ukraine. 2nd edition, Vol. 3]. Kharkiv, Ukraine: DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". [In Ukrainian].
9. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Vydannia 2, Dopovnennia 5 [State Pharmacopoeia of Ukraine. 2nd edition, Supplement 5]. Kharkiv, Ukraine: DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". [In Ukrainian].
10. European Pharmacopoeia (11th ed.). Strasbourg, France: Council of Europe.
11. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Vydannia 2, Dopovnennia 2 [State Pharmacopoeia of Ukraine. 2nd edition, Supplement 2]. Kharkiv, Ukraine: DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". [In Ukrainian].
12. British Pharmacopoeia (2024 ed.). London, United Kingdom: MHRA. Retrieved from <https://www.pharmacopoeia.com/>
13. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Vydannia 2, Dopovnennia 7. Tom 2 [State Pharmacopoeia of Ukraine. 2nd edition, Supplement 7. Vol. 2]. Kharkiv, Ukraine: DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". [In Ukrainian].

Дата першого надходження статті до видання: 17.11.2025

Дата прийняття статті до друку після рецензування: 15.12.2025

Дата публікації (оприлюднення) статті: 31.12.2025