

Ю.В. Коровін¹, Н.В. Русакова¹, С.С. Смола¹, І.М. Григорашева²

¹ Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Одеса

² ТОВ «Відродження М», Одеса

ВДОСКОНАЛЕННЯ СИСТЕМИ ВИРОБНИЦТВА ВІТЧИЗНЯНОГО ДІАГНОСТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ «ЛАНТАВІСТ»



За вдосконаленою методикою отримано основну хімічну складову частину субстанції препарату гадолінію діетилентриамінпентаацетат. Розроблено додаткові методи (спектрофотометричний та люмінесцентний) контролю якості компонентів субстанції і лікарської форми (вказаний комплекс з D(-)-N-метилглюкаміном). Вдосконалено технологічну лінію розливу препарату, що призвело до зменшення його виробничих втрат

Ключові слова: діагностичні засоби, магнітно-контрастні речовини, сполуки гадолінію, ідентифікація.

Сьогодні в Україні спостерігається різке збільшення онкологічних захворювань. Подальша їх динаміка дуже несприятлива, і наша країна за цим показником займає чи не найгіршу позицію у Європі. Проте зростаючий показник смертності внаслідок онкозахворювань можна знизити, використовуючи сучасні методи діагностики. Одним з таких методів, безперечно, є магнітно-резонансна томографія (МРТ) [1]. В МРТ використовуються фармпрепарати особливого класу — так звані контрастні речовини (комплексні сполуки гадолінію), які при введенні в організм локалізуються в уражених тканинах і детектуються на відповідних зображеннях. Ці препарати підвищують контраст між нормальною та ураженою тканиною і вказують на функціональний стан окремих органів. Головною ознакою методу, крім його чутливості, є відсутність шкідливої дії на організм. Визнано, що для таких уражень, як пухлини головного мозку, інсульт, цироз печінки, інфаркт міокарду можливості МРТ з

використанням контрастних речовин майже необмежені [2].

Основними вимогами, які ставляться до парамагнітних контрастних речовин, є такі: ефективна зміна часу релаксації протонів тканин і фармакологічна інертність. Серед відомих на даний час парамагнітних агентів із групи речовин з неспареними електронами на зовнішній електронній оболонці тривалентний гадоліній (Gd) має оптимальні парамагнітні властивості [3]. Проте іони цього елемента вельми токсичні, і найефективнішим шляхом зниження токсичності є зв'язування їх у стійкий комплекс. З відомих сполук Gd його комплекс з діетилентриамінпентаоцтовою кислотою (*гадолінію діетилентриамінпентаацетат*) має дуже високу стійкість. Це дає надію, що і в організмі такий комплекс до необхідної міри буде стабільним та малотоксичним [4]. Крім того, сама по собі діетилентриамінпентаоцтова кислота використовується в клінічній практиці для детоксикації при отруєнні металами. Вказаний комплекс добре переноситься хворими при внутрішньовенному введенні, слабо активує систему компліменту. Яких-небудь змін біохімічних і

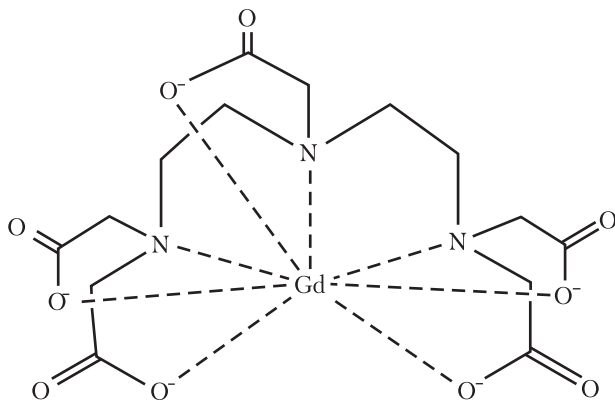


Рис. 1. Схематична формула гадолінію діетилентріамінпентаацетату (субстанція препарату «Лантавіст»)

гематологічних показників після внутрішньовенного введення комплексу не виявлено.

Протягом останніх років співробітниками Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАНУ ведуться інтенсивні дослідження по розробці магнітно-контрастних діагностичних препаратів на основі комплексних сполук лантанідів [5, 6]. Одним з найзначніших результатів цих досліджень стала розробка вітчизняного магнітно-контрастного препарату «Лантавіст». Але існуюча технологічна лінія не відповідає повною мірою сучасному рівню виготовлення препаратів такого класу, зокрема за своїми енергозберігаючими, сировинно-хімічними та контрольно-тестовими ознаками. Все це стає на заваді серійного випуску препарату, незважаючи на потреби у ньому спеціалізованих клінік.

Метою наших досліджень була розробка більш вдосконаленої методики одержання препарату «Лантавіст», яка б могла призвести до підвищення виходу цільового продукту та зменшення показників його токсичності.

Вихідними речовинами для синтезу субстанції препарату «Лантавіст» є оксид гадолінію з діетилентріамінпентаоцтовою кислотою (ДТПА), взаємодією між якими у водному середовищі в умовах нагрівання при температурі водяної бані та перемішуванням отримують комплексну сполуку — гадолінію діетилентріамінпента-

ацетат (Gd-ДТПА). Субстанція містить 96–98 % гадолінію діетилентріамінпентаацетату ($C_{14}H_{20}GdN_3O_{10}$) (рис. 1) у перерахунку на суху речовину. Щодо властивостей субстанції препарату (тобто комплексу) то — це є дрібнокристалічний гігроскопічний порошок білого або білого з жовтуватим відтінком кольору. Порошок розчиняється у воді, проте практично не розчиняється в етиловому спирті, ацетоні, хлороформі та гексані.

Вказаний комплекс зазвичай одержують так. Суспензію 43,5 г оксиду гадолінію (Gd_2O_3) та 94,5 г ДТПА у 1,2 л бідистильованої води перемішують при температурі 90 °С протягом 48 год. Нерозчинені компоненти відфільтровують, а фільтрат (розчин комплексу Gd–ДТПА) випарюють до сухого стану. Контроль над незакомплексованими іонами гадолінію (на рівні 0,01 %) здійснюють згідно з вимогами відповідної аналітичної нормативної документації спектрофотометричним методом з використанням ксиленолового помаранчевого як індикатора [7]. Проте цей спосіб має певні недоліки. *По-перше*, ним можна одержувати вказаний комплекс з досить невеликим виходом — 88 %, *по-друге*, гостра токсичність (LD_{50}) комплексу складає лише 7 ммоль/кг [8].

Нами запропоновано спосіб одержання субстанції препарату для МРТ, в якому за рахунок зміни умов синтезу (стосовно співвідношення реагуючих компонентів, а саме Gd_2O_3 та ДТПА, тривалості та температури синтезу) забезпечено, як вказано вище, *по-перше*, підвищення виходу цільового продукту (утворення комплексу Gd-ДТПА), *по-друге* — зменшення гострої токсичності засобу.

Поставлену задачу було вирішено таким чином. Взаємодію оксиду гадолінію з ДТПА здійснювали при їх співвідношенні 2,68 : 2,78 протягом 39–41 год при температурі 98–100 °С. Цей режим, за якого здійснювалася взаємодія оксиду гадолінію з ДТПА, був вдосконаленням порівняно з попередньо відомим. Співвідношення вказаних компонентів підбирали експериментально (таблиця). Зміна співвідношен-

ня оксиду гадолінію та ДТПА, а також тривалості проведення реакції та температури дозволили не тільки підвищити вихід субстанції, але й покращити властивості самого препарату, зменшивши показники його токсичності.

Взаємодію оксиду гадолінію з ДТПА здійснюють, наприклад, таким чином: до тригорлої колби місткістю 2 л із зворотнім холодильником, термометром і мішалкою вміщують 43,9 г оксиду гадолінію, 120 г діетилентриамінпентаоцтової кислоти, заливають 1,2 л бідистильованої води. Реакційну суміш при перемішуванні нагрівають на водяній бані до температури 100 °С. Реакційну суміш витримують при заданій температурі протягом 40 год. По закінченні реакції нагрівання припиняють і реакційну суміш охолоджують до температури 25 °С не перемішуючи. Потім суміш відфільтровують. Прозору рідину випарюють до сиропоподібного стану. Далі всю цю масу переносять у фарфоровий посуд і висушують при температурі 105 °С до кристалічного стану. Кристали розтирають до порошкоподібного стану. Порошок висушують при температурі 105 °С до постійної маси. В результаті отримують 155,6 г гадолінію діетилентриамінпентаацетата.

Комплекс, одержаний за вдосконаленим режимом, містить значно меншу кількість незакомплексованих іонів гадолінію (чим більше

таких іонів, тим більшою є гостра токсичність засобу [9]). Як наслідок вдалося одержати комплексну сполуку (субстанцію препарату «Лантавіст»), яка містить незакомплексовані іони гадолінію на рівні 0,001 %. Було встановлено, що наявність незакомплексованих іонів гадолінію на рівні 0,001 % призводить до зменшення гострої токсичності самого препарату ($LD_{50} = 13$ ммоль/кг). Крім того, зміна співвідношення реагуючих оксиду гадолінію та ДТПА, тривалості та температури синтезу призводить до підвищення виходу цільового продукту (95 %).

При співвідношенні реагуючих речовин (Gd_2O_3 і ДТПА) 1 : (2,68–2,78), температурі синтезу 98–100 °С та його тривалості в межах 39–41 год спостерігається найбільший вихід цільового продукту (95 %) та фіксується найменша кількість незакомплексованих іонів гадолінію (0,001 %) (див. таблицю). Було встановлено, що вихід за вказані режими призводить до певного зменшення виходу цільового продукту та збільшення незакомплексованих іонів гадолінію, що можна зафіксувати люмінесцентним методом.

Завдяки тому, що було зменшено тривалість синтезу субстанції, вдалося також зменшити енерговитрати при виробництві препарату, які за розрахунками добили 14–16 % на протязі 6 місяців. Зазначений метод отримання субс-

Порівняльні характеристики умов синтезу субстанції препарату

№ пор.	Співвідношення вихідних речовин		Температура, °С	Тривалість синтезу, г	Вихід цільового продукту, %	Вміст незакомплексованих іонів гадолінію, %
	Gd_2O_3	ДТПА				
1	43,9	122,0	98	39	95	0,001
2	43,9	120,0	99	40	95	0,001
3	43,9	117,6	100	41	95	0,001
4	43,9	124,3	99	40	93	0,001
5	43,9	126,4	99	40	91	0,001
6	43,9	115,5	99	40	89	0,003
7	43,9	113,5	99	40	86	0,005
8	43,9	120,0	95	37	92	0,002
9	43,9	120,0	93	43	90	0,003
10	43,9	120,0	90	45	88	0,004

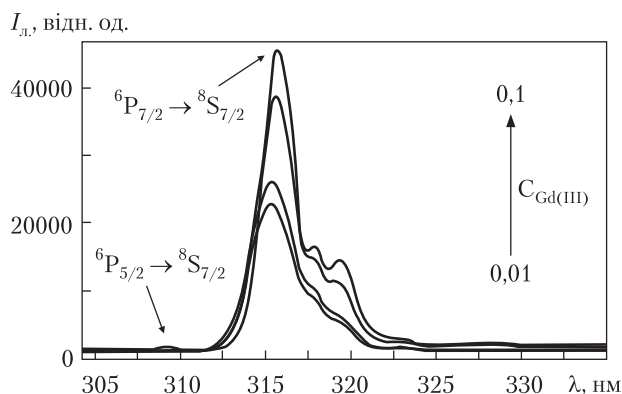


Рис. 2. Спектр люмінесценції іонів гадолінію

танції препарату впроваджено на підприємстві ТОВ «Відродження М» (м. Одеса).

Слід зазначити, що на першому етапі виконання роботи була вдосконалена методика отримання однієї з вихідних речовин комплексу — діетилентриамінпетаоцтової кислоти. Доцільність вдосконалення обумовлена тим, що ДТПА наразі не виготовляється в Україні, а імпортна досить дорога. Змінивши співвідношення реагуючих компонентів при синтезі ДТПА (а саме монохлороцтової кислоти, діетилентриаміну та гідроксиду натрію) порівняно з відомою методикою [10], вдалося збільшити вихід цільового продукту на 8–9 % за рахунок зменшення кількості нітрilotриоцтової кислоти, яка утворюється паралельно з ДТПА.

Ідентифікацію субстанції препарату «Лантавіст» згідно з аналітичною нормативною документацією здійснюють такими фізико-хімічними методами: спектрофотометричним та хроматографічним (тонкошарова хроматографія — ТШХ).

В УФ-спектрах поглинання розчину Gd–ДТПА у воді в інтервалі 250–300 нм спостерігаються 4 максимуми поглинання при довжині хвиль 274 ± 1 ; 275 ± 1 ; 277 ± 1 і 280 ± 1 нм. Питомий показник поглинання у максимумі за довжини хвилі 274 ± 1 нм дорівнює 0,080–0,095 в кюветі з товщиною шару 10 мм при використанні води як розчину порівняння.

На хроматограмі розчину Gd–ДТПА крім основної плями спостерігається додаткова, яка

розташована на рівні плями на хроматограмі розчину гадолінію хлориду гексагідрату (розчин порівняння) і не перевищує її за величиною та інтенсивністю поглинання (не більше 0,5 % в препараті). Слід підкреслити, що хроматографічна система вважається придатною і результати аналізу вважаються достовірними, якщо виконуються такі умови:

- ✦ на хроматограмі досліджуваного розчину R_f основна пляма знаходиться в межах 0,7–0,8;
- ✦ на хроматограмі суміші для перевірки придатності хроматографічної системи чітко розділяються плями.

Крім зазначених методів ідентифікації субстанції були використані також стандартні методики визначення вмісту хлоридів, сульфатів, заліза, важких металів, а також методики встановлення прозорості розчину субстанції, його кольору та кислотності.

Нами запропоновано новий (люмінесцентний), більш чутливий порівняно з спектрофотометричним, метод контролю за якістю субстанції, який полягає у визначенні кількості незакомплексованих іонів гадолінію (таблиця). Даний метод дає можливість встановлювати вміст іонів гадолінію на рівні $< 0,001$ % (спектрофотометричний — 0,05 %). Максимум люмінесценції іонів гадолінію спостерігається при 309 і 316 нм (рис. 2) при збудженні УФ-світлом ($\lambda_{36} = 276$ або 303 нм). Ця люмінесценція не змінюється при опроміненні протягом 40 хв. Було встановлено, що її інтенсивність у комплексі з ДТПА є вищою майже у 60 разів порівняно з такою ж для хлориду гадолінію. Зважаючи на спектроскопічні особливості іонів Gd^{3+} [11], можна стверджувати, що збільшення інтенсивності люмінесценції при комплексоутворенні пов'язане в основному зі зменшенням імовірності безвипромінювальної дезактивації збуджених станів іонів Gd^{3+} у порівнянні з їх аква-іонами через заміщення гідратної оболонки молекулами ліганду (тобто ДТПА).

Необхідно зауважити, що сульфат-, перхлорат- та хлорид-іони практично не впливають на інтенсивність люмінесценції, а нітрат-іони

її дещо знижують. Це пов'язано з поглинанням світла, що збуджує люмінесценцію, і самого люмінесцентного випромінювання групою NO_3^- .

Даний метод контролю за якістю основної хімічної складової (Gd–ДТПА) субстанції запропоновано при виробництві «Лантавісту».

На наш погляд, дуже важливим фрагментом виконаної роботи є встановлення впливу якості оксиду гадолінію (як однієї з двох основних компонентів субстанції) на основний показник препарату як діагностичного засобу – *релаксивність*. Справа в тому, що Gd_2O_3 виробляється із суттєво різним вмістом інших оксидів лантанідів та супутніх домішок. Як наслідок вміст основного компоненту знаходиться в інтервалі 99,999–99,490 % в залежності від марки оксиду. Вартість найбільш чистого (99,999 %) майже у 400 разів перевищує таку для вмісного (99,490 %). Зрозуміло, що це дуже суттєво позначається вже на вартості самого препарату. Проте чи є настільки критичною така вимога до суперякості оксиду? Для з'ясування цього нами було встановлено відносну зміну швидкості спін-граткової релаксації (E) тканин піддослідних тварин (білих пацюків) за формулою

$$E = (1/T_1^{ef} - 1/T_1^f) / 1/T_1^f,$$

де $1/T_1^f$ – час спін-граткової релаксації до введення препарату, T_1^{ef} – час спін-граткової релаксації після введення препарату (препарати готувалися з Gd_2O_3 різної якості).

Як видно з наведеної на рис. 3 залежності збільшення швидкості релаксації від часу після ін'єкції препарату, чистота Gd_2O_3 практично не впливає на релаксаційні характеристики препарату. А це означає, що без погіршення якості препарату (це абсолютно прийнятна умова) можна при його виробництві використовувати менш кошовну складову.

Ідентифікацію лікарської форми препарату «Лантавіст» – D(-)-N-метилглюкаміну гадолінію діетилентриамінпетаацетат – згідно з аналітичною нормативною документацією здійснюють такими фізико-хімічними методами:

Е, відн. од.

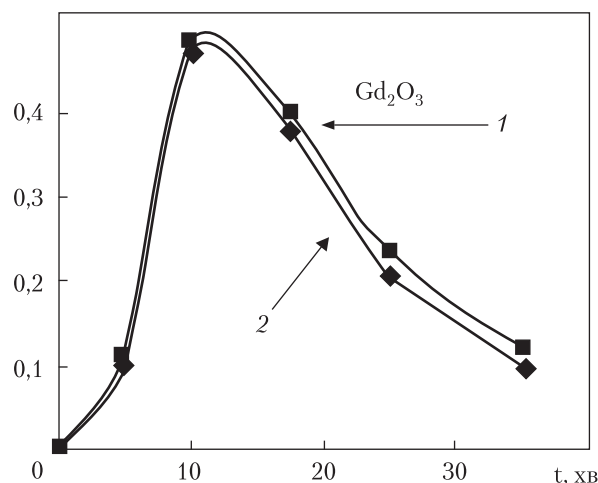


Рис. 3. Залежність зміни спін-граткової релаксації ядер ^1H мозку після внутрішньовенного введення «Лантавісту», виготовленого з різних оксидів гадолінію (1 – 99,999 %, 2 – 99,898 %)

спектрофотометричним, хроматографічним та поляриметричним (рис. 4).

Саме поляриметричним методом здійснюється кількісне визначення складової лікарської форми D(-)-N-метилглюкаміну (або меглюміну). Для цього розчин препарату поміщають у кювету для поляриметричних вимірювань у такій кількості, щоб він заповнив весь об'єм кювети, та вимірюють кут обертання препарату на поляриметрі з точністю 0,2 % при температурі $20 \pm 0,5$ °C (джерело світла – натрієва лампа, що випромінює світло з довжиною хвилі 589,3 нм). Вміст $\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (D(-)-N-метилглюкаміну) в 1 мл препарату повинен бути 0,186–0,206 г.

Нами запропоновано новий додатковий метод контролю за D(-)-N-метилглюкаміном, який полягає у взаємодії D(-)-N-метилглюкаміну з хлоридом неодиму та аналізі спектрів поглинання комплексу, що утворюється між даними сполуками. Сполуки неодиму мають характеристичні смуги поглинання в області спектра 560–620 нм (електронний перехід $^4I_{9/2} \rightarrow ^4G_{7/2, 5/2}$). Найбільшого значення оптична густина розчину комплексу набуває при $pH =$

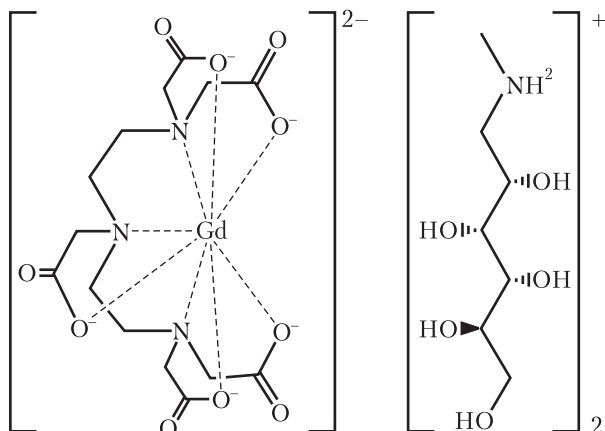


Рис. 4. Схематична формула D(-)-N-метилглюкаміну гадолінію діетилентріамінпентаацетату (лікарська форма препарату «Лантавіст»)

А, відн. од.

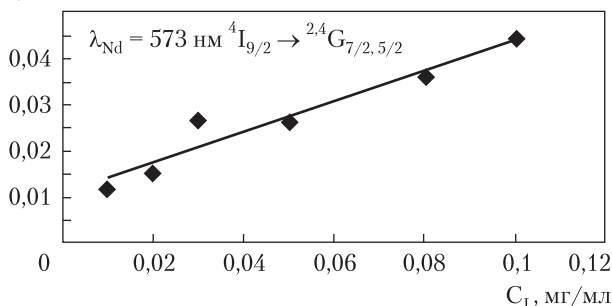


Рис. 5. Залежність оптичної густини розчину комплексу неодиму з D(-)-N-метилглюкаміном залежно від його концентрації

= 6,5–7,0. У порівнянні з вихідною сіллю неодиму (хлориду) в комплексі з D(-)-N-метилглюкаміном суттєво зростають сили осциляторів вказаного переходу та відбувається батохромний зсув (на 5–6 нм) смуги надчутливого переходу. Ці обставини обумовили визначення D(-)-N-метилглюкаміну у широкому інтервалі концентрацій (рис. 5).

Таким чином, під час виконання проекту було запроваджено удосконалення системи контролю якості хімічних компонентів субстанції (гадолінію діетилентріамінпентаацетату) та кінцевої форми препарату (визначення вмісту D(-)-N-метилглюкаміну).

Розливання розчину препарату «Лантавіст» згідно з існуючою документацією здійснювалося у стерильні флакони за допомогою шприцевого дозатора в ручному режимі по $(10,5 \pm \pm 0,5)$ мл. Ми запропонували об'єднати шість дозаторів у блок, яким можна автоматично керувати завдяки спеціально розробленому програмному забезпеченню (через відповідний інтерфейс). Для зручності використання такого блоку передбачається плавне регулювання дози наповнення флакону, яке забезпечується спеціальним поршневим ущільненням з металевою зовнішньою пружиною та наявністю перепускного клапану. Таку систему принципово можна використовувати для будь-яких рідких речовин, що не вступають у хімічну реакцію з нержавіючою сталлю. При необхідності розроблений блок можна додатково укомплектувати клапаном, що перешкоджає утворенню крапель препарату після видачі дози (~ 10 мл).

Блок регулювання дози забезпечує плавне регулювання та дає можливість задавати необхідну величину дози щодо запрограмованої шкали. Передбачено два режими роботи блоку — автоматичний та ручний (одне натискання — одна доза).

Робота пристрою, що дозволяє модифікувати лінію розливу препарату, складається з таких етапів:

- ✦ стерильні флакони поступають до наповнення рідиною препарату і встановлюються під голкою, що дозує цю рідину;
- ✦ фільтрований розчин препарату поступає у дозатор і за допомогою вищевказаного дозуючого пристрою спрямовується до флаконів;
- ✦ флакони із розчином закриваються стерильними пробками і подаються для закупорювання алюмінієвими ковпачками.

Удосконалення лінії розливу препарату дає можливість:

- 1) підвищити її продуктивність (зокрема, за годину кількість флаконів, що було подано на заповнення, вдалося збільшити приблизно у 6 разів);

2) підвищити екологічну складову виробництва та зменшити виробничі втрати препарату.

Досягнуто це було завдяки тому, що при блоковому способі заповнення флаконів рівень втрат препарату — досить густої рідини — вдалося зменшити на 9 %. Крім економії досить коштовної речовини це ще забезпечило й більш високий рівень чистоти виробництва.

На закінчення можна зазначити, що:

- ✦ у виробництво було впроваджено компоненти препарату «Лантавіст», отримані за вдосконаленою методикою;
- ✦ удосконалено систему контролю за якістю деяких хімічних компонентів субстанції і кінцевої форми препарату;
- ✦ удосконалено технологічну лінію розливу препарату, що забезпечило підвищення її продуктивності і зменшення втрат препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Lauterbur P.C., Medonca-Dias M.H., Rudin A.M.* Augmentation of tissue water protein spin-lattice relaxation rates by in vivo addition of paramagnetic ions // *Front. Biol. Engin.* — 1978. — V. 1. — P. 752–759.
2. *Бабий Я.С., Демин В.Т.* Состояние и перспективы развития МРТ в Украине // *Мед. вести.* — 1999. — № 1. — С. 36–38.
3. *Weinmann H.-J., Brasch R.C., Press W.R., Wesbey G.E.* Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent // *Amer. J. Roengenol.* — 1984. — V. 142. — P. 619–624.
4. *Carr D.H., Brown G., Bydder G.M., et all.* Intravenous chelated gadolinium as a contrast agent in NMR imaging of cerebral tumors // *Lancet.* — 1984. — V. 3. — P. 484–486.
5. *Сергеев П.В., Болотова Е.Н., Коровин Ю.В. и др.* Азациклический пиридинсодержащий комплекс гадолиния как перспективный парамагнитный контрастный агент в магнитнорезонансной томографии // *Хим. — фарм. журн.* — 1996. — № 3. — С. 21–22.
6. Патент України № 6177, А61К 49/00 // Спосіб одержання засобу для магнітно-резонансної томографії / Ю.В. Коровін, Н.В. Русакова, С.М. Чеснов, В.В. Горашенко. Опубл. 15.04.2005, Бюл. № 4.
7. *Korovin Yu., Popkov Yu., Rusakova N.* Luminescence of gadolinium complexes with 1,4,7,10-tetraaza-2,6-pyridinophane[12]-1,4,7-triacetic acid // *Mendeleev Commun.* — 1996. V. 1. — P. 7–8.
8. *Laniado M., Weinmann H.-J., Schurner W., et all.* First use of Gd-DTPA / Dimeglumine in man // *Physiol. Chem. and Phys. and Med. NMR.* — 1984. — V. 16. — P. 157–165.
9. *Weinreb J.C., Devis S.D., Berkmen Y.M.* Pulmonary artery sarcoma: evaluation using Gd-DTPA // *J. Comput. Assist. Tomography.* — 1990. — V. 14. — P. 647–649.
10. *Brechbiel MW., Gansow O.A., Atcher R.W., et all.* Synthesis of 1-(p-isothiocyanatobenzyl) derivatives of DTPA and EDTA. Antibody labeling and tumor-imaging studies // *Inorg. Chem.* — 1986. — V. 25. — P. 2772–2781.
11. *Korovin Yu., Popkov Yu., Rusakova N.* Luminescence of gadolinium complexes with 1,4,7,10-tetraaza-2,6-pyridinophane[12]-1,4,7-triacetic acid // *Mendeleev Commun.* — 1996. V. 1. — P. 7–8.

Ю.В. Коровин, Н.В. Русакова,
С.С. Смола, И.Н. Григорашева

УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА ОТЕЧЕСТВЕННОГО ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «ЛАНТАВИСТ»

По усовершенствованной методике получена основная химическая составляющая часть субстанции препарата гадолиния диэтиленetriаминпентаацетат. Разработаны дополнительные методы (спектрофотометрический и люминесцентный) контроля качества компонентов субстанции и лекарственной формы (указанный комплекс с D(-)-N-метилглюкамин). Усовершенствована технологическая линия разлива препарата, что привело к уменьшению его производственных потерь.

Ключевые слова: диагностические средства, магнитно-контрастные вещества, соединения гадолиния, идентификация.

Yu. V. Korovin, N. V. Rusakova,
S. S. Smola, I. N. Grigorashева

IMPROVEMENT OF THE PRODUCTION SYSTEM OF THE DOMESTIC DIAGNOSTIC PREPARATION «LANTAVIST»

With the help of improved technique the basic chemical component of gadolinium diethylenetriaminepentaacetate preparation substance is obtained. The additional methods (spectrophotometry and luminescent) of control of substance components' and medicinal form's (indicated complex with D(-)-N-methylglucamine) quality are developed. The technological line of preparation overflow resulting in diminishing of its production losses is improved.

Key words: diagnostic means, magnetic-contrast substances, compounds of gadolinium, identification.

Надійшла до редакції 15.04.10