

[https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30\(02\)/MG017-2226](https://doi.org/10.30702/ujcvs/22.30(02)/MG017-2226)

УДК 612.133+616-005.1+616.12-089

Мазур А. П.¹, д-р мед. наук, завідувач відділу анестезіології, реанімації та екстракорпоральних методів лікування, <https://orcid.org/0000-0002-6873-7573>

Габрієлян А. В.², д-р мед. наук, завідувач відділу трансплантації та хірургії серця, <https://orcid.org/0000-0002-4141-5902>

Гурін П. В.², канд. мед. наук, лікар-анестезіолог відділення загальної та трансплантаційної анестезіології, <https://orcid.org/0000-0002-2234-1258>

Бабіч М. М.², завідувач відділення загальної та трансплантаційної анестезіології, <https://orcid.org/0000-0002-7272-8688>

Антоненко В. В.², лікар-анестезіолог відділення загальної та трансплантаційної анестезіології, <https://orcid.org/0000-0003-2395-4563>

Шевелуха В. С.², лікар-інтерн відділення загальної та трансплантаційної анестезіології, <https://orcid.org/0000-0002-9520-9290>

¹ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М. М. Амосова НАМН України», м. Київ, Україна

²ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» НАМН України, м. Київ, Україна

Вибір режиму дозування протаміну сульфату під час операцій коронарного шунтування на працюючому серці

Резюме. Вивчено зміни під час використання протаміну сульфату для нейтралізації гепарину у співвідношенні 0,5 : 1 під час операцій коронарного шунтування на працюючому серці. Наведено порівняльний аналіз гемодинамічних порушень, післяопераційної крововтрати та потреби у гемотрансфузії у пацієнтів, що отримували протаміну сульфат у наведеній вище дозі. У дослідження було включено 70 пацієнтів, послідовно оперованих в ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова» з приводу ішемічної хвороби серця, яким було виконано коронарне шунтування на працюючому серці. У групу дослідження було включено 30 пацієнтів, яким нейтралізовано гепарин у співвідношенні до протаміну 1 : 0,5. Групу порівняння становили пацієнти, яким було нейтралізовано гепарин у співвідношенні до протаміну 1 : 1. Аналізували зміни артеріального тиску, центрального венозного тиску, електрокардіограми, серцевого викиду, серцевого індексу, коагулограми, загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, електролітний, кислотно-основний і газовий склад крові. Отримані результати показали, що зменшення дози протаміну для нейтралізації гепарину – ефективно і безпечно у пацієнтів, яким виконується коронарне шунтування на працюючому серці. Проте зміни гемодинаміки та коагулограми у пацієнтів, яким було застосовано 50 % дозу протаміну, не були значними та не призводили до збільшення періопераційної крововтрати й потреби у гемотрансфузії.

Ключові слова: гепарин, протамін, гемодинаміка, періопераційна крововтрата, гемотрансфузія, гемостаз.

Актуальність. Протаміну сульфат використовується під час будь-якого кардіохірургічного втручання для нейтралізації залишкового гепарину та зменшення післяопераційної кровотечі. Протамін інактивує вільний гепарин, утворюючи з ним стабільні комплекси. Таким чином гепарин втрачає здатність до активації через антитромбін III. Неадекватний режим дозування протаміну може негативно впливати на гемостаз, збільшуючи ризик післяопераційної кровотечі [1].

Доза протаміну для нейтралізації гепарину залежить від початкової чи загальної дози гепарину під час операції. Однак протамін володіє антикоагулянтними властивостями в разі застосування його у великих дозах. За даними різних досліджень рекомендується використовувати 1–1,3 мг протаміну на кожен 1 мг (100 МО) гепарину під час операцій як із штучним кровообігом [2], так і без нього [3]. Проте такий режим дозування не враховує вплив печінкового метаболізму на гепарин чи зміни, пов'язані із впливом штучного кровообігу на гемостаз. Відомо, що передозування протаміном може викликати парадоксальний ефект у вигляді антикоагуляції. Це може призвести

до збільшення післяопераційної крововтрати, а в подальшому – до дисфункції тромбоцитів та активації системи фібринолізу [6].

Проведені дослідження показали, що доза протаміну для нейтралізації гепарину нижча за 1 : 1 така ж ефективна, як і співвідношення протаміну до гепарину 1 : 1 та вище [8]. Ефективність меншої дози протаміну була оцінена величиною післяопераційної крововтрати.

З іншого боку, застосування протаміну може призвести до гемодинамічних порушень (від мінімальних до фатального судинного колапсу). Хоча катастрофічні побічні реакції зустрічаються досить рідко, побічні реакції в разі застосування протаміну виникають у 2,6 % кардіохірургічних втручань [4]. Розвиток таких побічних реакцій асоційовано з погіршенням післяопераційних результатів, особливо у пацієнтів з порушеною функцією міокарда.

Метою нашого дослідження було порівняння гемодинамічних порушень, післяопераційної крововтрати та потреби у гемотрансфузії у пацієнтів, які отримували 50 % дозу протаміну з пацієнтами, що отримували повну дозу протаміну.

Матеріали та методи. В основі проспективного дослідження – аналіз історій хвороб пацієнтів, яким із січня по вересень 2021 року було виконано коронарне шунтування (КШ) на працюючому серці. Серед них було вибрано 30 історій хвороб пацієнтів, яким за цей період було виконано ізольоване КШ-3 на працюючому серці і співвідношення гепарину до протаміну становило 1 : 0,5. Ці пацієнти увійшли в групу дослідження. До групи порівняння були включені пацієнти, яким було виконане ізольоване КШ-3 на працюючому серці в той самий період часу і співвідношення гепарину до протаміну становило 1 : 1 або більше.

Групи пацієнтів. Група 1 – група дослідження (пацієнти, яким було нейтралізовано гепарин у співвідношенні до протаміну 1 : 0,5).

Група 2 – група порівняння (пацієнти, яким було нейтралізовано гепарин у співвідношенні до протаміну 1 : 1).

Критеріями виключення пацієнтів із дослідження були такі:

- фракція викиду лівого шлуночка менше 50 %;
- повторна операція КШ;
- ургентне кардіохірургічне втручання;
- доопераційний рівень гемоглобіну < 130 г/л;
- доопераційна коагулопатія та печінкова дисфункція;
- креатинін крові > 140 мкмоль/л.

Пацієнтам обох груп антитромбоцитарні препарати (аспірин, клопидогрель, тікагрелор) та аспірин були відмінені більше ніж за 5 днів до оперативного втручання.

Усі операції проведено в умовах інгаляційної анестезії севофлураном з керованим диханням за стан-

дартною методикою (мінімальна альвеолярна концентрація дорівнювала 1,0). Всі пацієнти отримували транексамову кислоту в дозі 10 мг/кг за 30 хвилин до розрізу з наступною підтримуючою дозою 2 мг/кг/год у вигляді безперервної інфузії. Інтраопераційний моніторинг включав: реєстрацію артеріального тиску (АТ) інвазивним методом, центрального венозного тиску, електрокардіограми з аналізом сегмента ST, температури тіла, пульсоксиметрію, капнографію.

Волемічну підтримку в обох групах здійснювали за допомогою збалансованих кристалоїдних розчинів (розчин Рінгера або стерофундин) без використання колоїдних розчинів.

Антикоагулянтну терапію проводили гепарином у дозі 150 ОД/кг перед початком основного етапу. Її ефективність контролювали величиною активного часткового тромбопластинового часу (АЧТЧ). При досягненні АЧТЧ > 120 секунд антикоагуляцію вважали ефективною. Для нейтралізації гепарину після формування останнього дистального анастомозу з коронарною артерією (артеріального чи венозного) вводили протамін. Показники коагуляційного гемостазу контролювали як в інтра-, так і в післяопераційному періодах.

Після введення протаміну, для контролю його ефективності, визначали АЧТЧ. Після застосування протаміну реєстрували такі параметри гемодинаміки: серцевий індекс (CI) та серцевий викид (CB) методом Фіка, середній артеріальний тиск (АТсер).

Лабораторні показники, які контролювали в післяопераційному періоді, були такі: загальний аналіз крові, креатинін, сечовина, глюкоза, кислотно-основний, газовий та електролітний склад. АЧТЧ контролювали через 1 та 4 години після переведення пацієнта у відділення інтенсивної терапії.

Гемотрансфузію проводили при рівні гемоглобіну 100 г/л та нижче [9]. Крововтрату в післяопераційному періоді реєстрували як за перші 24 години, так і сумарну.

Статистичну обробку матеріалу здійснювали за допомогою програмного забезпечення StatPlus professional 2007. У процесі роботи була сформована дослідницька база даних. Аналіз бази даних проводили з використанням стандартних методів описової статистики та статистичного аналізу. Розподіл отриманих даних перевірено за допомогою непараметричного критерію Колмогорова – Смірнова. Опис даних надано методом розрахунку середнього арифметичного значення вибірки та стандартного відхилення. Застосовували параметричні і непараметричні методи статистичного аналізу. Для перевірки гіпотези рівності середніх величин двох вибірок з різних генеральних сукупностей використовували параметричний метод (t-критерій Стьюдента). Для порівняння двох сукупностей за якісними ознаками застосовува-

ли критерій Пірсона. Статистично достовірні розбіжності отриманих результатів вважали при $p < 0,05$, що свідчило про 95 % ймовірності розбіжностей.

Результати. Пацієнти обох досліджуваних груп не відрізнялись як за клінічними, так і лабораторними даними перед операцією. В досліджуваних групах пацієнти чоловічої статі переважали, що відповідало даним світової статистики захворюваності на ішемічну хворобу серця. Показники загального аналізу крові та коагуляційного гемостазу (протромбіновий час (ПЧ), протромбіновий індекс (ПІ) та міжнародне нормалізоване відношення (МНВ)) у пацієнтів обох груп перебували у межах нормальних значень. Клінічні та лабораторні показники пацієнтів досліджуваних груп наведені в таблиці 1.

Як показано в таблиці 1, у пацієнтів обох груп не відзначено порушень у системі коагуляційного гемостазу перед оперативним втручанням. Інтраопераційний баланс не відрізнявся у пацієнтів обох груп.

Інтраопераційна крововтрата достовірно не відрізнялась у пацієнтів обох груп. Післяопераційна крововтрата за 1-у добу у пацієнтів першої групи була вищою, проте сумарна крововтрата за час розміщення дренажів не відрізнялась у пацієнтів обох груп.

Оцінювання показників гемодинаміки (СВ, СІ, АТсер.) здійснювали після введення протаміну та наприкінці операції (таблиця 2).

Як можна бачити із таблиці 2, спостерігалася різниця в кількості ексудату за 1-у післяопераційну добу, хоча сумарна його кількість достовірно не відрізнялась між групами пацієнтів. Привертає увагу різниця у показниках гемодинаміки (СІ, СВ та АТсер.) як після інфузії протаміну, так і наприкінці операції. Це призводило до застосування інфузії норадреналіну. Інфузія норадреналіну у пацієнтів групи 1 досягала 60 ± 31 нг/кг/хв, тоді як у пацієнтів групи 2 – 104 ± 64 нг/кг/хв ($p < 0,01$).

Таблиця 1

Клінічні та лабораторні показники пацієнтів

Показник	Група 1, n = 30, M \pm SD	Група 2, n = 40, M \pm SD	p
Вік, роки	63,2 \pm 9	60 \pm 8,8	0,14
ФК стенокардії	3,2 \pm 1,2	3,1 \pm 1,1	0,71
EuroSCORE, %	1,5 \pm 0,6	1,4 \pm 0,4	0,4
Гемоглобін, г/л	133 \pm 11,8	130,1 \pm 12,1	0,3
Тромбоцити, $\times 10^9$ /л	244 \pm 59	223 \pm 36	0,07
ПЧ, с	12,5 \pm 1,02	12,2 \pm 1,2	0,6
ПІ, %	87,3 \pm 7,0	91,9 \pm 7,0	0,8
МНВ	1,16 \pm 0,1	1,15 \pm 0,17	0,77

Примітка. ФК – функціональний клас.

Таблиця 2

Волемічні та гемодинамічні показники у пацієнтів у періопераційному періоді

Показник	Група 1, n = 30, M \pm SD	Група 2, n = 40, M \pm SD	p
Інтраопераційний баланс, мл	1190 \pm 250	1235 \pm 277	0,48
Інтраопераційна крововтрата, мл	444 \pm 88	437 \pm 61	0,69
Кількість ексудату за 24 год, мл	316 \pm 30	278 \pm 59	0,01
Сумарна кількість ексудату, мл	463 \pm 32	445 \pm 87	0,28
СВ після введення протаміну, л/хв	5,4 \pm 1,2	4,8 \pm 1,1	0,03
СІ після введення протаміну, л/хв/м ²	2,75 \pm 0,5	2,1 \pm 0,7	0,001
АТсер. після введення протаміну, мм рт. ст.	83,6 \pm 6	74 \pm 7,8	0,001
СВ наприкінці операції, л/хв	5,9 \pm 1,2	5,1 \pm 1,4	0,1
СІ наприкінці операції, л/хв/м ²	3,2 \pm 0,34	2,8 \pm 0,53	0,006
АТсер. наприкінці операції, мм рт. ст.	90 \pm 9,5	82 \pm 5,6	0,001

Порівняння показників коагуляційного гемостазу між пацієнтами обох груп представлені в таблиці 3.

Як можна побачити із таблиці 3, показники коагуляційного гемостазу не відрізнялися між пацієнтами

Таблиця 3

Показники коагуляційного гемостазу в періопераційному періоді

Показник	Група 1, n = 30, M \pm SD	Група 2, n = 40, M \pm SD	p
ПЧ наприкінці операції, с	17,1 \pm 1,37	16,5 \pm 2	0,16
ПЧ через 24 год після операції, с	15,9 \pm 0,8	15,3 \pm 1,7	0,08
ПЧ через 48 год після операції, с	15,5 \pm 0,9	14,9 \pm 1,1	0,07
ПІ наприкінці операції, %	77,5 \pm 7,9	78,4 \pm 7,7	0,63
ПІ через 24 год після операції, %	83,7 \pm 3,4	84,8 \pm 7,6	0,2
ПІ через 48 год після операції, %	84,6 \pm 4,1	86,2 \pm 6,7	0,25
МНВ наприкінці операції	1,39 \pm 0,13	1,3 \pm 0,14	0,07
МНВ через 24 год після операції	1,31 \pm 0,1	1,27 \pm 0,17	0,25
МНВ через 48 год після операції	1,26 \pm 0,11	1,19 \pm 0,16	0,06
АЧТЧ наприкінці операції, с	31,8 \pm 7,2	34 \pm 5,5	0,15

обох груп як після нейтралізації гепарину, так і в післяопераційному періоді. Хоча є тенденція до збільшення ПЧ та МНВ у пацієнтів групи дослідження, але ці показники перебувають у межах референтних значень. Величина АЧТЧ також не відрізнялася між пацієнтами обох груп, що вказує на ефективну нейтралізацію гепарину після закінчення основного етапу операції.

Ми визначили час від моменту введення гепарину до моменту введення протаміну. У пацієнтів групи 1 цей час становив 150 ± 29 хв, у пацієнтів групи 2 – 144 ± 27 хв. Цей показник є важливим, оскільки, за літературними даними [5], у разі застосування гепарину в дозі 200 ОД/кг період його напіврозпаду становить 100 хв. У нашому дослідженні середній час дії гепарину досягав 140–150 хв.

Тривалість післяопераційної штучної вентиляції легень становила $3,67 \pm 1,1$ год у пацієнтів групи 1 та $3,8 \pm 1,2$ ($p = 0,64$) год у пацієнтів групи 2. Час перебування у відділенні інтенсивної терапії у пацієнтів групи 1 становив $51,4 \pm 13,2$ год, а у пацієнтів групи 2 – $48,2 \pm 16$ год ($p = 0,37$). Тривалість перебування пацієнтів групи 1 у стаціонарі сягала $7,2 \pm 1,5$ доби, а у пацієнтів групи 2 – $6,7 \pm 1,3$ доби ($p = 0,14$).

Жоден із пацієнтів досліджуваних груп не потребував трансфузії еритроцитарної маси або свіжозамороженої плазми як в інтра-, так і в післяопераційному періодах, відповідно до наших критеріїв. У жодного із пацієнтів не було зафіксовано періопераційного інфаркту міокарда, а також не було жодного випадку реторакотомії з приводу післяопераційної кровотечі.

Обговорення. За даними літератури, немає єдиного підходу щодо дозування протаміну для нейтралізації гепарину. Режим дозування протаміну коливається від 50 до 100 % загальної дози гепарину. Навіть режим дозування 1–1,3 мг протаміну для нейтралізації 100 МО гепарину не враховує печінковий метаболізм гепарину та в більшості випадків є емпіричним.

У нашому проспективному дослідженні була продемонстрована ефективність 50 % дози протаміну (від розрахункової) для нейтралізації гепарину після операцій КШ на працюючому серці. Це виражалось у стабільних показниках СВ, СІ та середнього АТ у пацієнтів.

Досліджено 10 пацієнтів [6], які перенесли кардіохірургічне втручання КШ на працюючому серці і виявили значне погіршення параметрів коагуляційного гемостазу в разі використання співвідношення протаміну до гепарину 2 : 1 і вище.

Клінічно, навіть за відсутності рекомендацій для забезпечення антикоагуляції під час операцій на працюючому серці, інтраопераційно використовують гепарин у початковій дозі 150 ОД/кг, а нейтралізацію протаміном для відновлення коагуляційного потенціалу проводять за схемою 1 мг протаміну на 100 ОД загальної дози гепарину. Однак концентрація гепари-

ну в плазмі крові знижується під час кардіохірургічної операції, це пов'язано з періодом напіввиведення гепарину, який залежить або від його початкової дози, або від температури тіла. Було показано, що в разі застосування гепарину в дозі 100, 200 та 400 ОД/кг внутрішньовенно за температури 37 °C період його напіввиведення становив 60, 100 та 150 хв відповідно. Отже, можна очікувати, що під час КШ на працюючому серці режим дозування протаміну, що використовується на основі фіксованої дози, може призвести до вищого співвідношення протаміну до гепарину, ніж очікується, з наступним порушенням у системі коагуляційного гемостазу [7].

За даними деяких дослідників [6, 8], зменшення кількості протаміну для нейтралізації гепарину зменшувало післяопераційну крововтрату та потребу в трансфузії свіжозамороженої плазми й тромбоцитів після операцій зі штучним кровообігом. Проте інші публікації вказують, що співвідношення протаміну для нейтралізації гепарину у пропорції 1,3 : 1 є безпечним та зменшує потребу в трансфузії еритроцитарної маси, інциденти рестернотомії з приводу післяопераційної кровотечі та кількість ексудату в післяопераційному періоді.

З іншого боку, гемодинамічні зміни, які спостерігалися при введенні протаміну для нейтралізації 100 % дози гепарину, корелювали з підвищенням госпітальної летальності. Автори продемонстрували підвищення госпітальної летальності на 2,6 % у пацієнтів з гемодинамічною нестабільністю після застосування протаміну [4]. У нашому дослідженні у пацієнтів групи дослідження показників СВ, СІ та АТсер. були достовірно вищими.

Висновки

1. Зменшення дози протаміну для нейтралізації гепарину – ефективно і безпечно у пацієнтів, яким виконується КШ на працюючому серці.
2. Величина періопераційної крововтрати не залежала від режиму дозування протаміну і не збільшувалася при зменшенні співвідношення протаміну до гепарину 0,5 : 1.
3. Застосування цієї методики нейтралізації гепарину не збільшувало потребу в трансфузії препаратів крові в періопераційному періоді.

Конфлікт інтересів: усі автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаних джерел

References

1. Murugesu WR, Prasad SS, Ramachandrapa Sujay K, Dinesh Kumar US. Is a fixed low-dose protamine better at reducing postoperative bleeding in off pump coronary artery bypass grafting? Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2021;29(9):922-7. <https://doi.org/10.1177/0218492321997393>

2. Lee MH, Riley W, Shann KG. Can the Minimum Protamine Dose to Neutralize Heparin at the Completion of Cardiopulmonary Bypass be Significantly Lower than the Conventional Practice? *J Extra Corpor Technol*. 2021 Sep;53(3):170-176. <https://doi.org/10.1182/ject-2100023>
3. Chakravarthy M, Prabhakumar D, Thimmannagowda P, Krishnamoorthy J, George A, Jawali V. Comparison of two doses of heparin on outcome in off-pump coronary artery bypass surgery patients: A prospective randomized control study. *Ann Card Anaesth*. 2017;20(1):8-13. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.197818>
4. Welsby IJ, Newman MF, Phillips-Bute B, Messier RH, Kakkis ED, Stafford-Smith M. Hemodynamic changes after protamine administration: association with mortality after coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology*. 2005;102(2):308-14. <https://doi.org/10.1097/00000542-200502000-00011>
5. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, Korpman RA. Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975;69(5):685-9. PMID: 1127967.
6. Griffin MJ, Rinder HM, Smith BR, Tracey JB, Kriz NS, Li CK, et al. The effects of heparin, protamine, and heparin/protamine reversal on platelet function under conditions of arterial shear stress. *Anesth Analg*. 2001;93(1):20-7. <https://doi.org/10.1097/00000539-200107000-00005>
7. DeLaria GA, Tyner JJ, Hayes CL, Armstrong BW. Heparin-protamine mismatch. A controllable factor in bleeding after open heart surgery. *Arch Surg*. 1994;129(9):944-50. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1994.01420330059012>
8. De Simone F, Nardelli P, Licheri M, Frau G, Redaelli MB, Monaco F, et al. Less is more: We are administering too much protamine in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2021;24(2):178-82. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_26_19
9. National Institute for Health and Care Excellence. Blood transfusion. NICE guideline [Internet]. 2015 Nov 18 [updated 2022 March; cited 2022 Apr 2]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ng24

The Choice of Protamine Sulfate Dosing Regimen for Coronary Artery Bypass Graft Surgery

Andriy P. Mazur¹, Artur V. Gabrielyan², Pavlo V. Hurin², Maksim M. Babich², Vladyslav V. Antonenko²,
Vladyslav S. Shevelukha²

¹National Amosov Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Shalimov's National Institute of Surgery and Transplantation, Kyiv, Ukraine

Abstract. Changes in hemodynamics and coagulation hemostasis during the use of protamine sulfate to neutralize heparin in a ratio of 0.5:1 in coronary artery bypass graft surgery have been studied. A comparative analysis of hemodynamic abnormalities, postoperative blood loss, and the need for blood transfusion in patients receiving protamine sulfate at the above dose has been carried out. The study included 70 patients who were successively operated on at the Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation due to coronary heart disease, in whom coronary artery bypass grafting was performed on a working heart. The study group included 30 patients in whom heparin was neutralized with protamine in a ratio of 1:0.5. The comparison group included patients in whom heparin was neutralized with protamine in a ratio of 1:1. Statistical processing of the material was performed using the software StatPlus professional 2007. Both parametric and non-parametric methods of statistical analysis were used. The parametric method (Student's t-test) was used to test the hypothesis of the equality of the mean values of two samples from different general sets. Pearson's criterion was used to compare the two sets by qualitative features. Statistically significant differences in the obtained results were considered at $p < 0.05$, which indicated a 95% probability of discrepancies.

Changes in blood pressure, central venous pressure, electrocardiogram, cardiac output, cardiac index, coagulogram, complete blood count, biochemical blood test, electrolyte, acid-base and gas composition of blood during surgery and in the postoperative period were analyzed. The results showed that reduction in the dose of protamine to neutralize heparin is effective and safe in patients undergoing coronary artery bypass grafting. However, changes in hemodynamics and coagulogram in patients treated with 50% protamine dose were insignificant and did not increase perioperative blood loss and blood transfusion needs.

Keywords: *heparin, protamine, hemodynamics, perioperative blood loss, blood transfusion, hemostasis.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 13.02.2022

Після доопрацювання / Revised: 19.04.2022

Прийнято до друку / Accepted: 06.06.2022