

ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПОД КОНТРОЛЕМ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

OPTIMIZATION OF MEDICATIONAL PREPARATION OF PATIENTS OF ELDERLY AND OLD AGE UNDER CONTROL OF COGNITIVE STATUS IN LARGE JOINT REPLACEMENT

Хабаров Д.В. Khabarov D.V.
Демура А.Ю. Demura A.Yu.
Кочеткова М.В. Kochetkova M.V.
Смагин А.А. Smagin A.A.
Сюткина И.П. Syutkina I.P.
Булычев П.В. Bulychev P.V.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирский государственный университет, Институт медицины и психологии В. Зельмана, г. Новосибирск, Россия

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,

Novosibirsk State University, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk, Russia

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность мелатонина в качестве препарата премедикации перед эндопротезированием крупных суставов, выполненной в условиях комбинированной спинально-эпидуральной анестезии у пациентов пожилого и старческого возрастов.

Материалы и методы. Пациенты на протезирование крупного сустава нижней конечности были рандомизированы на две группы: группа № 1 – премедикация анксиолитиками бензодиазепинового ряда (n = 50) и группа № 2 – премедикация мелатонином (n = 50). Оценивался уровень когнитивных функций на входе с использованием монреальской шкалы (MoCA) и в динамике после операции с помощью теста mini Cog, проводилась оценка болевого синдрома первые пять суток по визуально-аналоговой шкале. Оценивался уровень седации во время операции по шкале Ramsey, фиксировались случаи делирия с использованием Nursing delirium screening scale и ранние послеоперационные осложнения.

Результаты. Группа пациентов, получавших премедикацию мелатонином, отличалась более низкой частотой и меньшей выраженностью послеоперационного делирия и более стабильными показателями когнитивных функций первые двое суток в раннем послеоперационном периоде. Уровень интраоперационной седации и частота интраоперационной потребности в дополнительном введении анксиолитиков для снятия тревожности в обеих группах был сопоставим.

Objective – to evaluate the efficacy and safety of melatonin as a premedication drug before large joint replacement, performed under combined spinal-epidural anesthesia in elderly and senile patients.

Materials and methods. Patients for large joint replacement of the lower limb were randomized into two groups: group 1 – premedication with benzodiazepine anxiolytics (n = 50) and group 2 with melatonin premedication (n = 50). The level of cognitive functions at the entrance was assessed using the Montreal scale (MoCA) and in the dynamics after the operation using the mini Cog test, pain for the first five days on a visual analogue scale, the level of sedation during the Ramsey operation was measured, cases of delirium were recorded using Nursing delirium screening scale and early postoperative complications.

Results. The group of patients receiving melatonin premedication was distinguished by a lower frequency and lesser severity of postoperative delirium and more stable indicators of cognitive functions in the early postoperative period. The level of intraoperative sedation and the frequency of intraoperative need for additional administration of anxiolytics to relieve anxiety in both groups was comparable.

Для цитирования: Хабаров Д.В., Демура А.Ю., Кочеткова М.В., Смагин А.А., Сюткина И.П., Булычев П.В. ОПТИМИЗАЦИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПОДГОТОВКИ ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА ПОД КОНТРОЛЕМ КОГНИТИВНОГО СТАТУСА ПРИ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2022. № 3, С. 16-20.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/410>

DOI: 10.24412/1819-1495-2022-3-16-20

Заключение. Оценка премедикации мелатонином, в сравнении с анксиолитиками бензодиазепинового ряда, выявила его большую безопасность у пациентов пожилого и старческого возраста с сопоставимым седативным эффектом.

Ключевые слова: мелатонин; когнитивные функции; эндопротезирование

Conclusion. Evaluation of premedication with melatonin, in comparison with anxiolytics of the benzodiazepine series, revealed its greater safety in elderly and senile patients with a comparable sedative effect.

Key words: melatonin; cognitive functions; joint replacement

Увеличение популяции пациентов пожилого и старческого возраста становится актуальной проблемой медицинского обеспечения этой группы населения. В результате старения анатомические и физиологические изменения, проявляющиеся снижением функциональных возможностей органов и систем, компенсаторных реакций, исходные когнитивные нарушения, коморбидность [1] существенно повышают риск развития осложнений, в том числе и острых психических нарушений [2] с прогрессированием когнитивных нарушений вплоть до развития послеоперационного делирия (ПОД). Делирий в хирургической практике у пожилых пациентов развивается с частотой от 0 до 73 % (средняя частота достигает 36,8 %) [3]. В ортопедотравматологической практике ПОД развивается после эндопротезирования коленного сустава в 13 % случаев, тазобедренного сустава – в 26 %, после двухстороннего эндопротезирования колена – в 41 %, при оперативных вмешательствах по поводу перелома шейки бедра – в 26-61 % [4]. Послеоперационный делирий напрямую связан с длительностью госпитализации и риском развития летального исхода [5]. При протезировании крупных суставов от пациентов требуется активное участие в восстановлении двигательной функции конечности, в том числе с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, но развитие ПОД значительно ухудшает compliance.

Поэтому определение и профилактика послеоперационного делирия является одной из важнейших задач в работе анестезиолога. Основными факторами риска ПОД считаются: возраст старше 70 лет, деменция, депрессия, назначение наркотических анальгетиков, прием трех и более новых препаратов, послеоперационный делирий в анамнезе, прием антихолинэргических

препаратов и анксиолитиков бензодиазепинового ряда [6].

В связи с меняющимся подходом к премедикации необходимо в каждом случае решать вопрос о необходимости и объеме ее проведения. В рекомендациях ESA (European Society of Anaesthesiology) 2017 г. советуют осторожное использование премедикации у больных с повышенной тревожностью, алкогольной и бензодиазепиновой зависимостью [6]. При потребности у пациента в создании психологического комфорта и снижения тревожности в периоперационном периоде открыт вопрос, какие лекарственные средства использовать. Анксиолитики бензодиазепинового ряда в качестве премедикации являются дополнительным фактором риска развития послеоперационного делирия у больных пожилого и старческого возрастов за счет холинолитической активности [7]. Необходим поиск препаратов для предоперационной подготовки пациентов с возможным нейтральным влиянием на когнитивные функции, чтобы снизить риск ПОД и тяжесть когнитивных нарушений в раннем послеоперационном периоде [8]. Способностью уменьшения тревожности, антистрессовым и снотворным эффектом без холинолитической активности обладает лекарственный препарат мелатонин [9].

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность мелатонина в качестве препарата премедикации перед эндопротезированием крупных суставов, выполненной в условиях комбинированной спинально-эпидуральной анестезии у пациентов пожилого и старческого возрастов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пилотное рандомизированное исследование проведено у 100 пациентов хирургического отделения клиники НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН. Все лица, участвовавшие

в исследовании, дали информированное согласие на участие.

Критерии включения: возраст старше 60 лет и показания для проведения протезирования крупных суставов, анестезиологический риск II-III по ASA (American Society of Anesthesiologists), пациентов с риском ASA II 21 %. Всем больным выполнены общеклинический лабораторный скрининг, исследование системы гемостаза, ЭКГ, УЗИ вен нижних конечностей, ФГДС, ЭхоКГ, терапевтический осмотр. Критерии исключения: наличие любого сопутствующего заболевания в стадии декомпенсации, нарушения мозгового кровообращения и тяжелые травмы головы в анамнезе, наличие не диагностированной тяжелой деменции (пациенты менее 22 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) исключались из исследования). В зависимости от вида премедикации пациенты разделены на 2 группы:

1. Премедикация включала феназепам 1 мг внутрь на ночь перед операцией (22:00) и утром в день операции (07:30), n = 50.

2. Премедикация включала мелатонин 6 мг внутрь на ночь (22:00) и утром в день операции (07:30), n = 50.

Средний возраст в 1-й группе составил $67,8 \pm 6,1$ с преобладанием женщин – 76 % (средний возраст женщин $68,5 \pm 6,7$ и мужчин $65,8 \pm 3,5$); во 2-й группе средний возраст общий: $67,5 \pm 6,1$, также преобладают женщины – 68 % (средний возраст женщин $67,4 \pm 6,2$ и мужчин $67,9 \pm 5,9$). Все пациенты были осмотрены и допущены к операции терапевтом в условиях компенсации хронических заболеваний. В исследовании преобладала группа риска по ASA III: в группе 1 – в первой группе $64 \pm 20,2$ мин, кровопотеря 259 ± 105 мл, во второй – $52 \pm 23,3$ мин, кровопотеря 286 ± 79 мл. Группы исследования

были сопоставимы, без статистически значимых различий.

Пациенты в обеих группах в качестве препарата премедикации с целью гастропротекции получали омепразол 20 мг вечером и утром. Пищевой режим: утром перед операцией отказ от еды, прием с таблетками 50 мл воды. Метод анестезии в обеих группах – комбинированная спинально-эпидуральная анестезия (анестетик – ропивакаин) с послеоперационной продолженной эпидуральной анальгезией, использование других препаратов для анестезии фиксируется (атропин, наркотические анальгетики, анксиолитики бензодиазепинового ряда инъекционные и нестероидные противовоспалительные средства). С целью уменьшения объема кровопотери пациентам вводился транексам 1,5-2 гр. в/в капельно. Для поддержания уровня седации, при признаках беспокойства пациентам вводился в/в бензодиазепин в обеих группах: в первой группе у 19 пациентов (38 %), во второй – у 23 (46 %). В обеих группах атропин и другие препараты (за исключением бензодиазепина), увеличивающие риск послеоперационного делирия, не вводились. Антибактериальная профилактика осуществлялась цефазолином – 1 гр. до 3 раз в сутки в/в. После операции продолжалась инфузионная терапия, профилактика осложнений и коррекция соматической патологии.

До операции оценивался исходный уровень когнитивных функций с использованием MoCA. Дальнейшая оценка производилась до назначения премедикации и на 1 (8 часов спустя), 2, 3, 4, 5-е сутки после операции с помощью теста

mini-COG. Фиксировались количество баллов по тестовым шкалам и их динамика, случаи развития послеоперационного делирия и других ранних послеоперационных осложнений в обеих группах. Для подтверждения послеоперационного делирия использовалась Nursing delirium screening scale (Nu-DESC); пациенты оценивались в первые пять суток послеоперационного периода. Во время операции фиксировался уровень седации с использованием шкалы Ramsey. MoCA была разработана как средство быстрой оценки различных когнитивных сфер: внимание, концентрация, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и концентрация. Время тестирования около 10 мин. Наиболее частые ошибки допускались в заданиях на память – 68 % и 74 %, отсроченную память – 88 % и 92 %, зрительно-конструктивные навыки – 54 % и 48 % в первой и второй группах соответственно. Оценка болевых ощущений осуществлялась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

Методы статистической обработки (Statistica Version 7.0): определение среднего значения, среднего отклонения, оценка значимости различий средних величин (t-критерий Стьюдента), стохастический факторный анализ, медиана и расчет квартилей, точный тест Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Входное тестирование с помощью MoCA в обеих группах показало близкие значения: в 1-й груп-

пе $25,7 \pm 2,3$ балла, во 2-й группе $25,6 \pm 1,82$ балла, минимальное значение в обеих группах – 22 балла, максимальное – 29 баллов, $p > 0,05$, статистически значимой разницы нет. У лиц старше среднего значения (68 лет (28 пациентов из 100)) в обеих группах значение MoCA test незначительно ниже – $24,9 \pm 2$ балла, следовательно, в данной подборке пациентов снижение когнитивных функций в категории выше 67 лет не столь значимо.

В обеих группах после операции когнитивные функции пациентов оценивались с помощью теста mini-COG (табл. 1). Оценка до операции когнитивных функций групп пациентов тестом mini-COG, как и монреальской шкалой оценки когнитивных функций, не имеет статистически значимых отличий. В группе исследования на первые сутки после операции по результатам тестов зафиксировано снижение когнитивных функций в среднем на 15 %, а в группе контроля – на 30 %, и между группами имеется статистически значимая разница, $p < 0,001$, в пользу группы с мелатонином. Со вторых суток начинается восстановление когнитивных функций, которое закончится почти полным восстановлением оценочных показателей на 5-е сутки без значимой разницы между группами.

Показатели оценки болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале и их динамика в обеих группах не имели статистически значимых отличий (табл. 2). Увеличение оценки болевых ощущений на вторые и третьи сутки после операции в обеих группах связано с активизацией пациентов и реабилитацией

Таблица 1
Динамика когнитивных функций пациентов по результатам теста mini-COG

Table 1
Dynamics of cognitive functions of patients according to the results of the mini-COG test

	Исходно Initially	1-е сутки day 1	2-е сутки day 2	3-и сутки day 3	4-е сутки day 4	5-е сутки day 5
Группа 1 / Group 1	4.2 ± 0.7	2.9 ± 0.9	3.1 ± 0.8	3.5 ± 0.7	3.7 ± 0.8	4.0 ± 0.7
Группа 2 / Group 2	4.2 ± 0.6	$3.5 \pm 0.8^*$	$3.6 \pm 0.7^*$	3.6 ± 0.9	3.8 ± 0.8	4.1 ± 0.8
Уровень значимости Significance level	$p > 0.05$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p = 0.05$	$p = 0.01$	$p = 0.02$

Примечание: * – различия статистически значимы относительно группы 1.

Note: * – differences are statistically significant relative to group 1.

двигательной функции оперированной конечности.

Для создания седативного эффекта во время операции мелатонин назначался в утреннее время. Однако в группе исследования для достижения оптимального седативного эффекта в 46 % случаев потребовалось введение внутривенно бензодиазепамина от 0,5 до 2 мг (доза подбиралась индивидуально), и медиана уровня седации по Ramsey составила 2. В первой группе дополнительное введение внутривенно бензодиазепамина интраоперационно потребовалось в 38 % случаев, при соответствующем уровне седации по Ramsey (рис 3.). Мелатонин обладает сопоставимым седативным эффектом с анксиолитиками бензодиазепинового ряда как средство в качестве предоперационной подготовки пациентов.

Несмотря на выборку пациентов без органической патологии ЦНС и с нормальными показателями когнитивных функций (по результатам тестирования), зафиксированы случаи делирия с помощью шкалы Nu-DESC (количество баллов больше двух, но не превышало четырех). В 1-й группе было 4 случая, два из них на первые сутки и два на вторые. Длительность делирия у трех больных не превышала 24 часов и проявлялась смешанным характером поведенческих нарушений, а у одного пациента делирий продлился трое суток. Во 2-й группе отмечено только два случая: на первые и вторые сутки после операции соответственно. Длительность делирия составила менее суток. В группе мелатонина случаев послеоперационного делирия меньше, как

Таблица 2
Динамика оценки болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале (ВАШ),
Me (Q1; Q3)
Table 2
The dynamics of the assessment of pain on a visual analog scale (VAS), Me (Q1; Q3)

ВАШ / VAS	Группа 1 / Group 1	Группа 2 / Group 2
Исходно / Initially	2 (1; 3)	2 (1.25; 4)
1-е сутки / day1	5 (4; 6)	5 (5; 6.75)
2-е сутки / day 2	6 (5.25; 7)	7 (6; 7)
3-и сутки / day 3	5 (5; 6)	6 (5; 6)
4-е сутки / day 4	4 (3; 4)	4 (4; 5)
5-е сутки / day 5	3 (2; 3)	3 (2; 4)

Примечание: Me – медиана, Q1 – 0,25-квантиль, Q3 – 0,75-квантиль.
Note: Me – median, Q1 – 0.25-quantile, Q3 – 0.75-quantile.

Таблица 3
Уровень седации в интраоперационном периоде
Table 3
Level of sedation in the intraoperative period

Показатель Value	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2
Медиана / Median	-2	-2
Стандартное отклонение Standard deviation	±0.73	±0.65
Дополнительное назначение бензодиазепамина Additional administration of benzodiazepine	38 %	46 %

и его длительность, однако статистической значимой разницы нет, $p > 0,05$. Длительность операции, объем кровопотери и уровень болевого синдрома не могли оказать влияния на результаты исследования, поскольку по этим показателям группы были сопоставимы.

ВЫВОДЫ

Снотворный и антистрессовый эффекты мелатонина, а также его способность уменьшения тревожности определяют возможность его использования для предоперацион-

ной подготовки пациентов пожилого возраста. Остается открытым вопрос влияния мелатонина на частоту развития послеоперационного делирия, требующий более объемного исследования.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтных интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Contin AM, Perez-Jara J, Alonso-Contin A, Enguix A, Ramos F. Postoperative delirium after elective orthopedic surgery. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20(6): 595-597. DOI: 10.1002/gps.1335
- Cole MG, Ciampi A, Belzile E, Zhong L. Persistent delirium in older hospital patients: a systematic review of frequency and prognosis. *Age Ageing*. 2009; 38(1): 19-26. DOI: 10.1093/ageing/afn253
- Kholtaeva FF, Alimova GU. Mental disorders in elderly and senile people. *Archive of Internal Medicine*. 2016; 6(S1): 85. Russian (Холтаева Ф.Ф., Алимова Г.У. Психические расстройства у лиц пожилого и старческого возраста //Архив внутренней медицины. 2016. № 6(S1). С. 85.) DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-1s-1-136
- Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z. Preoperative risk factors for postoperative delirium. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2001; 23: 84-89. DOI: 10.1016/s0163-8343(01)00117-7
- Fineberg SJ, Nandyala SV, Marquez-Lara A, Ogleby M, Patel AA, Singh K. Incidence and risk factors for postoperative delirium after lumbar spine surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013; 38(20): 1790-1796. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182a0d507
- Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, et al. European society of anaesthesiology evidence-based and consensus based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*. 2017; 34(4): 192-214. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000594
- Jacobs DG. Special considerations in geriatric injury. *Curr Opin Crit Care*. 2003; 9: 535-539. DOI: 10.1097/00075198-200312000-00012

8. Bourne RS, Mills GH. Melatonin: possible implications for the postoperative and critically ill patient. *Intens Care Med.* 2006; 32: 371-379.
DOI: 10.1007/s00134-005-0061-x
9. Hansen MV, Halladin NL, Rosenberg J, Gögenur I, Møller AM. Melatonin for pre- and postoperative anxiety in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (4): CD009861.
DOI: 10.1002/14651858.CD009861.pub2

Сведения об авторах:

Хабаров Д.В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории оперативной хирургии и лимфодетоксикации, заведующий отделением анестезиологии и реанимации, НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН; профессор зеркальной кафедры анестезиологии, Новосибирский государственный университет, Институт медицины и психологии В.Зельмана, г. Новосибирск, Россия.

Демур А.Ю., младший научный сотрудник лаборатории оперативной хирургии и лимфодетоксикации, врач анестезиолог-реаниматолог, НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия.

Кочеткова М.В., к.м.н., научный сотрудник лаборатории оперативной хирургии и лимфодетоксикации, врач анестезиолог-реаниматолог, НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия.

Смагин А.А., профессор, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории оперативной хирургии и лимфодетоксикации, врач анестезиолог-реаниматолог, НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия.

Сюткина И.П., к.м.н., научный сотрудник лаборатории оперативной хирургии и лимфодетоксикации, врач анестезиолог-реаниматолог, НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия.

Булычев П.В., младший научный сотрудник лаборатории оперативной хирургии и лимфодетоксикации, врач анестезиолог-реаниматолог, НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск, Россия.

Адрес для переписки:

Демур Александр Юрьевич, ул. Тимакова, 2, г. Новосибирск, Россия, 630017

Тел: +7 (913) 921-20-21

E-mail: dx@bk.ru

Статья поступила в редакцию: 25.08.2022

Рецензирование пройдено: 29.08.2022

Подписано в печать: 01.09.2022

Information about authors:

Khabarov D.V., MD, PhD, senior researcher of surgical lymphology and lymphodetoxication laboratory, head of department of anesthesiology and intensive care, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences; professor of department of anesthesiology, Novosibirsk State University, Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk, Russia.

Demura A.Yu., junior researcher, surgical lymphology and lymphodetoxication laboratory, department of anesthesiology and intensive care, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Kochetkova M.V., candidate of medical sciences, researcher, surgical lymphology and lymphodetoxication laboratory, department of anesthesiology and intensive care, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Smagin A.A., MD, PhD, professor, senior researcher of surgical lymphology and lymphodetoxication laboratory, department of anesthesiology and intensive care, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Syutkina I.P., candidate of medical sciences, researcher, surgical lymphology and lymphodetoxication laboratory, department of anesthesiology and intensive care, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Bulychev P.V., researcher, surgical lymphology and lymphodetoxication laboratory, department of anesthesiology and intensive care, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences. Novosibirsk, Russia.

Address for correspondence:

Demura Alexander Yurievich, Timakova St., 2, Novosibirsk, Russia, 630017

Tel: +7 (913) 921-20-21

E-mail: dx@bk.ru

Received: 25.08.2022

Review completed: 29.08.2022

Passed for printing: 01.09.2022

