



Роль генетических и эпигенетических факторов в развитии когнитивного дефицита у пациентов с тяжелой травмой после многократных анестезий (обзор литературы)

С. Н. КУЧИНА, И. М. СПИВАК, А. В. ЩЕГОЛЕВ, А. И. ЛЕВШАНКОВ

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Введение. При возникновении у пациента тяжелой сочетанной травмы возникают различные биохимические, гуморальные, клеточные и патофизиологические механизмы защиты от гибели. Непосредственно после получения травмы пациента госпитализируют в стационар для оказания медицинской помощи, где прилагают все усилия для стабилизации состояния, прибегая к назначению различных инструментальных и лабораторных исследований. Развитие и течение травматической болезни, исходы лечения у пациентов с похожими травмами порой драматически отличаются. На основе этого было высказано предположение о наличии генетической базы в закономерности протекания заболевания, а также о том, что сами по себе воздействующие экзогенные факторы могут влиять на определенные молекулярно-генетические маркеры, в первую очередь – длину теломера.

Цель. Обобщить текущие литературные данные по изучению изменения длины теломер, а также влияния экзогенных и эндогенных факторов на их укорочение. Определить перспективность изучения влияния полиморфных аллелей различных генов на развитие патологического состояния у определенной когорты, а именно развитие когнитивной дисфункции у пациентов с тяжелой травмой после многократных анестезий.

Материалы и методы. Выполнен поиск и анализ литературы в медицинских информационных системах PubMed и eLibrary по ключевым словам «telomere»/«теломеры», «trauma»/«травма», «cognitive»/«когнитив», «anesthesia»/«анестезия».

Результаты. С 1950 г. за рубежом начинают публиковаться данные об изучении теломер человека. В период с 2002 г. и по настоящее время на сайте PubMed при поиске по ключевым словам «анестезия» и «теломеры» опубликовано 39 статей; по ключевым словам «когнитив», «травма», «теломеры» – 27. Большинство статей посвящено влиянию травмы детского возраста на изменение длины теломер, а также оценке коротких теломер у пациентов с различным когнитивным дефицитом. Однако нет статей, посвященных изучению влияния многократных анестезий, как экзогенного фактора, на генетический аппарат пациента с тяжелой сочетанной травмой.

Заключение. В литературе освещается вопрос влияния различных экзогенных факторов на укорочение длины теломер, особенно в контексте детской травмы, когнитивных нарушений у различных наблюдаемых групп. Открытым для изучения является раздел, связанный с воздействием анестезий и их количеством, последствиями для генетического аппарата конкретного человека.

Ключевые слова: генетика, теломеры, ДНК, травма, когнитивный дефицит, анестезия

Для цитирования: Кучина С. Н., Спивак И. М., Щеголев А. В., Левшанков А. И. Роль генетических и эпигенетических факторов в развитии когнитивного дефицита у пациентов с тяжелой травмой после многократных анестезий (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 4. – С. 124–131. DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-124-131.

The role of genetic and epigenetic factors on the development of cognitive deficits in patients with severe trauma after repeated anesthesia (literature review)

S. N. KUCHINA, I. M. SPIVAK, A. V. SHCHEGOLEV, A. I. LEVSHANKOV

Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Introduction. When a severe combined injury occurs in a patient, various biochemical, humoral, cellular and pathophysiological mechanisms of protection against death occur. Immediately after receiving an injury, the patient is hospitalized in a hospital for medical care, where every effort is made to stabilize the condition, resorting to the appointment of various instrumental and laboratory tests. The development and course of traumatic illness, and treatment outcomes in patients with similar injuries are sometimes dramatically different. Based on this, it was suggested that there is a genetic basis for the regularity of the disease, as well as that exogenous factors themselves can affect certain molecular genetic markers, primarily telomere length.

The objective was to summarize the current literature data on the study of changes in telomere length, as well as the influence of exogenous and endogenous factors on their shortening. To determine the prospects of studying the effect of polymorphic alleles of various genes on the development of a pathological condition in a certain cohort, namely the development of cognitive dysfunction in patients with severe trauma after repeated anesthesia.

Materials and methods. The literature search and analysis was performed in the medical information systems PubMed and eLibrary, using the keywords «telomere», «trauma», «cognitive», and «anesthesia».

Results. Since 1950, data on the study of human telomeres began to be published abroad. Between 2002 and the present, 39 articles were published on PubMed when searching for the keywords «anesthesia» and «telomeres»; by keywords «cognitive», «trauma», «telomeres» – 27. Most articles are devoted to the effect of childhood trauma on changes in telomere length, as well as the assessment of short telomeres in patients with various cognitive deficits. However, there are no articles devoted to studying the effect of repeated anesthesia, as an exogenous factor, on the genetic apparatus of a patient with severe combined trauma.

Conclusion. The literature highlights the influence of various exogenous factors on the shortening of telomere length, especially in the context of childhood trauma, cognitive impairment in various observed groups. The section related to the effects of anesthesia and their number, the consequences for the genetic apparatus of a particular person, is open for study.

Key words: genetics, telomeres, DNA, trauma, cognitive deficit, anesthesia

For citation: Kuchina S. N., Spivak I. M., Shchegolev A. V., Levshankov A. I. The role of genetic and epigenetic factors on the development of cognitive deficits in patients with severe trauma after repeated anesthesia (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2024, Vol. 21, № 4, P. 124–131. (In Russ.). DOI: 10.24884/2078-5658-2024-21-4-124-131.

Для корреспонденции:
Светлана Николаевна Кучина
E-mail: svetl.kuchina@mail.ru

Correspondence:
Svetlana N. Kuchina
E-mail: svetl.kuchina@mail.ru

Введение

Вклад генетики в возникновение и течение заболеваний неоспорим. В настоящее время лишь развивается направление в медицине, которое изучает влияние различных генов на течение заболеваний, неблагоприятный исход, в некоторых случаях можно говорить и об оценке возможной продолжительности жизни человека, основываясь на генетических и эпигенетических факторах. Обратная сторона – когда воздействие внешних факторов (стресс, травма, применение лекарственных препаратов и многие другие) – способно оказывать влияние на геном человека. Одно из таких направлений сейчас – изучение длины теломер.

Особую группу пациентов составляют пострадавшие с тяжелой сочетанной травмой. Специфика заключается в том, что данные пациенты испытывают не только воздействие самого повреждающего фактора, но и многоэтапное лечение, в том числе многократные хирургические вмешательства за относительно короткий промежуток времени. Хирургическое вмешательство – не что иное, как стресс, в том числе со своими отдаленными последствиями. В литературе на данный момент не встречается исследований, которые описывают в комплексе изучение конкретного вида и метода анестезии, кратность анестезиологического пособия, развитие послеоперационной когнитивной дисфункции и изменение длины теломер у пациентов с тяжелой травмой, что представляет интерес для дальнейшего исследования.

Теломерная теория старения

В 1961 г. американский врач Л. Хейфлик установил, что человеческие фибробласты – клетки кожи, способные к делению в культуре, – *in vitro* могут делиться в среднем не более 50 раз. Это явление назвали «лимитом Хейфлика». Однако Хейфлик не предложил никакого объяснения этому явлению [27]. В 1971 г. научный сотрудник Института биохимической физики РАН А. М. Оловников, используя данные о принципах синтеза ДНК в клетках, предложил гипотезу, согласно которой «лимит Хейфлика» объясняется тем, что при каждом клеточном делении хромосомы немного укорачиваются [8]. У хромосом имеются особые концевые участки – теломеры, которые после каждого удвоения хромосом становятся немного короче, и в какой-то момент укорачиваются настолько, что клетка уже не может делиться. Тогда она постепенно теряет жизнеспособность – именно в этом, согласно теломерной теории, и состоит старение клеток. Открытие в 1985 г. фермента теломеразы, достраивающего укороченные теломеры в стволовых, половых и примерно в 60% опухолевых клеток, обеспечивая их бессмертие, стало блестящим подтверждением теории А. М. Оловникова [26].

Область теломеры с нуклеосомной организацией называют телосомой. Телосомы человека состоят из теломерной ДНК и комплексом из 6 белков,

известным как шелтерин. Белки шелтерина TRF₁ и TRF₂ обеспечивают аффинность и специфичность связывания двунитевой теломерной ДНК, в то время как субкомплекс шелтерина POT1-TPP1 покрывает одностранный G-богатый выступ, который характерен для всех концов хромосом. Копируя концы хромосом, шелтерин защищает теломерную ДНК от деградации и слияния. Несколько белок-белковых взаимодействий, многие из которых обеспечиваются TIN₂, имеют решающее значение для поддержания защитной функции шелтерина. Одновременно шелтериновый комплекс участвует в репликации теломер [18, 41]. Взаимосвязь компонентов шелтерина показана на рис. 1 [41].

Роль длины теломер и их истощение широко изучают при старении человека и связанных со старением заболеваниях. Практически любые возраст-ассоциированные заболевания показывают взаимосвязь с длиной теломер. Например, многие исследования показали, что более короткий показатель длины теломер связан с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [19] и возникновения опухолей [17], хотя эти вопросы постоянно активно дискутируются. Также доказана статистически значимая связь длины теломер с развитием диабета и метаболического синдрома [15]. Несколько исследований, посвященных метаанализу больших баз данных, показали достоверную корреляцию длины теломер со смертностью. В разных популяциях – США, Западная Европа, Китай – у людей с более короткими теломерами риск смерти от самых разных причин (серечно-сосудистых заболеваний, диабета, онкологических, инфекционных заболеваний) в одном и том же возрасте достоверно выше, чем у людей с более длинными теломерами [22]. Эта связь не абсолютна, так как разброс длин теломер в популяции достаточно велик и зависит как от наследственных факторов, так и от влияния среды в широком смысле этого слова: экологии, условий жизни, травм, социальных и психологических факторов, особенно в раннем возрасте и даже в пренатальном периоде. По длине теломер нельзя предсказать продолжительность жизни даже приблизительно, но можно оценить вероятность активного долголетия [11].

Авторы нескольких работ попытались сопоставить данные о длине теломер и метилировании генома, была выявлена их четкая корреляция [33]. С помощью новой оценки, получившей название DNAmTL, основанной на профилях метилирования 140 CpG, было показано, что все-таки данные метилирования более точно связаны с оценкой продолжительности жизни, чем длина теломер как таковая.

Старение мозга сопровождается типичными функциональными изменениями, проявляющимися в виде глобальных или специфических ухудшений когнитивных функций. Они затрагивают такие показатели, как скорость мышления, память, способность к рассуждению и исполнительные функции [16]. На молекулярном уровне когнитивные на-



Рис. 1. Схема, показывающая состав комплексов, участвующих в защите концов хромосом и их репликации. Комплекс шелтерина (белки POT₁, TPP₁, TRF₁, TRF₂, TIN₂ и Rap₁) защищает концы хромосом от путей ответа на повреждение ДНК, опосредованных киназой ATM и киназой ATR. Теломеразный RNP (белок TERT и субъединицы TR РНК) добавляет теломерную ДНК de novo на 3'-концах хромосом

Fig. 1. The diagram showing the composition of complexes involved in protecting the ends of chromosomes and their replications. The shelterin complex (proteins POT 1, TP 1, TRF1, TRF2, TIN 2 and Rap1) protects the ends of chromosomes from DNA damage response pathways mediated by ATM kinase and ATR kinase. Telomerase RNP (TERT protein and TR RNA subunits) adds telomeric DNA de novo at the 3' ends of chromosomes

рушения связаны с изменениями уровней нейротрансмиттеров, синаптическими потерями, дендритной регрессией и гибелью нейрональных клеток [35]. На макроструктурном уровне – уменьшением объема серого и белого вещества, истончением коры, увеличением желудочков, уменьшением массы мозга и повреждением его белого вещества [18]. В эпидемиологических исследованиях для выявления и оценки степени этих макро- и микроструктурных изменений, а также сосудистых поражений в головном мозге используют магнитно-резонансную томографию. Поскольку ускоренное старение мозга, его цереброваскулярные, а также когнитивные последствия представляют собой одну из причин инвалидности и смерти у пожилых людей [20], важно иметь представление о маркерах, способных выявлять и предсказывать тенденцию таких изменений, с целью своевременного предупреждения нарушений и продления периода активной жизнедеятельности человека. Длина теломер может выступать одним из таких маркеров, она легко измеряемая в лимфоцитах периферической крови, коррелирует с длиной теломер в большинстве тканей [21].

Была показана обратная корреляция длины теломер с повышенным риском развития болезни Альц-

геймера [13], шизофрении [28] и депрессии [25, 32], при этом люди с депрессией одновременно ощущают себя более старыми [14], а более длинные теломеры коррелируют с большим размером головного мозга и, в частности, гиппокампа, и лучшим сохранением когнитивных функций при старении [23].

В онтогенезе сокращение теломер происходит в основном из-за большого количества делений и вследствие высокого уровня окислительного стресса [40]. В настоящее время сформулирована теория, позволяющая оценить и сравнить риски укорочения теломер под влиянием внешних, внутренних факторов, а также выделить критические точки в онтогенезе человека. Важно, что длина теломер может быть оценена с точки зрения «эффекта бабушки», так как материнский стресс приводит к укорочению длины теломер новорожденного, что повлияет на дальнейшую передачу укороченных теломер по наследству. На рис. 2 приведена предложенная Э. Эпель модель связи продолжительности жизни со стрессорными воздействиями, длиной/укорочением теломер и психическими расстройствами [23].

Стресс различной этиологии влияет на всю жизнь человека. Он оказывает импринтинговое действие во время беременности, приводя к укорочению



Рис. 2. Влияние родительского TL и пренатального стресса матери на гаметы

Fig. 2. The effect of parental TL and prenatal stress of the mother on gametes

длины теломер в пуповинной крови. Одновременно нужно учитывать, что родители также передают непосредственно своим потомкам собственные приобретенные ими изменения теломер через клетки зародышевого пути, в которых теломераза постоянно экспрессируется. Достоверно показано, что возраст отца влияет на длину теломер у ребенка в большей степени, чем возраст матери [10, 37], так как сперматозоиды формируются в течение всей жизни, причем из-за постоянной активности теломеразы теломеры в сперматозоидах с возрастом увеличиваются [31], а все яйцеклетки закладываются в пренатальном периоде. После рождения теломеры еще больше сокращаются из-за ранних стрессов, которые могут иметь пожизненные последствия, возможно, за счет воздействия на резервы стволовых клеток. Это приводит к раннему появлению признаков неуравновешенного настроения, высокого риска психотических расстройств и пониженной стрессоустойчивости. Таким образом, этот порочный круг замыкается [23].

Постепенно появляются исследования, подтверждающие возможность удлинения теломер, причем не только при использовании специальных психологических техник [40], но даже и при длительном стрессе – как активная защитная реакция организма [36].

Интерес к изучению теломер резко вырос во время эпидемии COVID-19. Пандемия поставила перед врачами важную задачу выявления на начальных этапах заболевания людей с повышенной вероятностью развития тяжелого течения болезни. Большое количество публикаций было посвящено тому, что возраст и сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких и опухоли являются отягчающими факторами. В то же время у достаточно большого числа пожилых пациентов болезнь протекает в легкой форме, а некоторые молодые и здоровые люди переносят пневмонию, вызванную SARS-CoV-2, достаточно тяжело. Это противоречие усугубилось

третьей волной пандемии, при которой тяжелые формы заболевания появились среди детей и подростков. Появились работы, доказывающие, что степень тяжести течения заболевания связана не с календарным, а с биологическим возрастом пациентов. При этом уже имеющиеся до COVID-19 признаки ускоренного старения ведут к его более тяжелой форме [34], причем учитывается как количество ультракоротких теломер, так и их средняя длина, и данные не зависят от метода измерения [39]. Одновременно было показано, что у лиц, серопозитивных к пяти персистирующим патогенам (вирус простого герпеса типа 1 (ВПГ-1), вирус простого герпеса типа 2 (ВПГ-2), цитомегаловирус (ЦМВ), *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), и гепатита В) достоверно чаще выявляются более короткие теломеры по сравнению со здоровыми донорами. Эти результаты свидетельствуют о том, что инфицирование специфическими комбинациями патогенов может быть одним из механизмов, способствующих ускоренному клеточному старению [36].

Одновременно идет поиск подходов к выявлению возможной связи длины теломер с генетическим контекстом. При исследовании синдрома «полярного напряжения», который может рассматриваться как стресс, была выявлена связь уменьшенной длины теломер с определенным генотипом по гену нейротрофического фактора BDNF, который является одним из основных факторов в развитии и функционировании нервной системы и организма в целом [9].

У всех респондентов в ДНК были измерены длины теломер с использованием описанных в литературе методов абсолютного [38] и относительного измерения [43] с применением ПЦР в реальном времени. Было обнаружено соответствие более длинных теломер генотипу Val/Val BDNF. Сейчас проводят работу по сопоставлению этих данных с результатами полного медицинского обследования респондентов. Вероятность стать долгожителем у носителей «слабого» генотипа по гену BDNF суще-

ственно ниже, чем у носителей остальных двух его генотипов, причем разница между ними безусловно статистически значима. Отметим, что в данном случае данные по относительной длине теломер достоверно не различались у членов контрольной группы и группы с синдромом «полярного напряжения», то есть у всех обследованных 280 человек. Длина теломер изменяется достаточно медленно, даже при нахождении человека в экстремальных условиях.

Сейчас проводят статистический анализ по сопоставлению этих данных с результатами полного медицинского обследования респондентов. Одновременно проводят методическую разработку определения копийности митохондрий методом ПЦР в реальном времени [42].

В статье М. Jergovic et al. опубликовываются данные о том, что ветераны войны среднего возраста с текущим посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) имели более короткую длину теломер, чем лица контрольной группы (здоровые люди). Исследование показало, что психологическая травма и хронический стресс связаны с ускоренным истощением теломер [29].

Истощение теломер, а именно укорочение их длины, является чувствительным маркером биологического старения, связанное в том числе и с рядом психических причин. В 2013–2014 гг. в Южной Африке было проведено исследование, в котором изучали психические особенности мужчин, находящихся в постоянном стрессе из-за угрозы насилия [44]. Было выполнено тестирование на наличие ПТСР у 290 человек. Оценена перекрестная связь между длиной теломер и симптомами ПТСР у южноафриканских мужчин, проживающих в коллективах с высоким уровнем насилия. Авторами выполнялась количественная полимеразная цепная реакция ДНК, извлеченной из слюны исследуемых. Доказана зависимость между длиной теломер и маркерами посттравматического стрессового расстройства, она может быть связана с индукцией защитных механизмов, уменьшающие истощение теломер после воздействия травмы.

Т. Y. Kim et al. в 2017 г. изучали пациентов, подвергшихся боевой травме с признаками посттравматического стрессового расстройства и без него, при этом было оценено влияние уровня образования, возраст и применение антидепрессантов на укорочение длины теломер [30]. В целом, различий между длинами теломер лейкоцитов в изучаемых группах с ПТСР и без него, не было выявлено. Среди ветеранов с легким или умеренным ПСТР только возраст и уровень образования достоверно были связаны с длиной теломер. В Post-hoc анализе эффект от применения антидепрессантов был более выражен у субъектов, подвергшихся тяжелой боевой травме и ее последствиям с более длинными теломерами. Авторы сделали вывод, что статус ПТСР в сочетании с тяжелой боевой травмой может быть связан с ускоренным изменением длины теломер в сторону уменьшения, а использование антидепрессантов

способно оказать защитное влияние на динамику изменения теломер. Несмотря на противоречивость этих данных, преобладающим в англоязычных научных публикациях является мнение, что ПТСР достоверно влияет на длину теломер, и это укорочение связано с признаками ускоренного старения, которые наблюдаются у ветеранов всех возрастных групп [24].

Исследование патофизиологии ПТСР показало, что оно связано с дисрегуляцией реакции на стресс, воспалением и окислительным стрессом, которые в свою очередь являются прямыми повреждающими факторами в истощении теломер [44].

На данный момент активно изучается вопрос влияния различных анестетиков на развитие когнитивного дефицита. Полноценных данных о причинах развития послеоперационной когнитивной дисфункции нет [2, 6, 7].

При сравнении видов и методов анестезий большинство исследователей приходило к выводу, что применение общей анестезии ухудшает когнитивные функции пациентов в послеоперационном периоде, когда как при выполнении сочетанного вида или различных методов местной анестезии данные изменения менее выражены [1, 5, 7]. Не менее важный фактор развития послеоперационной когнитивной дисфункции – кратность анестезиологического пособия. Чем больше проводилось оперативных вмешательств, тем более выраженные изменения определялись [3, 4].

Анестезиология и реаниматология развивается стремительными темпами, что позволяет в конкретном случае выбирать более идентифицированный подход в диагностике и лечении. В клинической практике все чаще возникают ситуации, когда есть необходимость прибегнуть к более детальному и глубокому пониманию влияния эпигенетических и генетических факторов на развитие и течение состояния или болезни у пациента. Увеличение количества анестезиологических пособий оперативных вмешательств, в том числе многократных анестезий у одного пациента, тенденция на повышение удовлетворенности качеством жизни, а также применение в клинической практике изучения генома и его влияния на состояние пациента: все эти данные требуют от врача-анестезиолога всеобъемлющего понимания развития тех или иных патологических состояний, возможности влияния на них, а также способы и методы предупреждения патологических изменений.

Заключение

В настоящее время не вызывает сомнений, что все, что окружает человека, влияет на него. Медицинское сообщество все чаще приходит к заключению, что важна не только продолжительность жизни человека, но и ее качество. Те стрессовые ситуации, который проживает индивид, начиная с эмбрионального периода и в течение всей его жизни, не-

сомненно влияют на его генетический аппарат, что отражено в нескольких исследованиях. В последние десятилетия растет количество проводимых анестезиологических обеспечений, и связанных с ними различных исследований касаясь безопасности и последствий анестезии, изучению в том числе когнитивного дефицита в послеоперационном периоде. При анализе литературы как отечественной, так и зарубежной, не обнаружено исследований, в кото-

рых изучался комплекс эпигенетических и генетических факторов: вид и метод анестезии, количество анестезий, тяжелая травма как основной диагноз у пациентов и длина теломер в динамике. На данный момент есть возможность изучать проспективно влияние факторов внешней среды на генетический аппарат индивидуума с целью улучшения лечения, профилактики тех или иных состояний, подбора реабилитационной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Басенко О. М., Недбайло И. Н., Астахов А. А. и др. Влияние вида анестезиологического пособия на развитие послеоперационной когнитивной дисфункции у пациенток онкогинекологического профиля // Казанский медицинский журнал. – 2018. – Т. 99, № 4. – С. 549–555. DOI: 10.17116/anaesthesiology202306129.
- Женило В. М., Акименко Т. И., Здирук С. В., Сорочинский М. А. Проблема синдрома послеоперационной когнитивной дисфункции в анестезиологической и хирургической службе // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26675> (дата обращения: 20.05.2024).
- Зозуля М. В., Ленькин А. И., Курапеев И. С., Лебединский К. М. Послеоперационные когнитивные расстройства: патогенез, методы профилактики и лечения (обзор литературы) // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 3. – С. 25–33. DOI: 10.17116/anaesthesiology201903125.
- Золотарева Л. С., Адлер А. В., Папонов О. Н. и др. Влияние многократных анестезий на когнитивные функции у детей // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 1. – С. 54–59. DOI: 10.17116/anaesthesiology202201154.
- Медведева Л. А., Загорюлько О. И., Белов Ю. В., Пешкова О. П. Нейрокогнитивное и нейропсихологическое тестирование в кардиохирургии // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2013. – № 2. – С. 80–90.
- Неймарк М. И., Шмелев В. В., Рахмонов А. А., Титова З. А. Этиология и патогенез послеоперационной когнитивной дисфункции (обзор) // Общая реаниматология. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 60–71. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2202.
- Овезов А. М., Князев А. В., Пантелеева М. В. и др. Послеоперационная энцефалопатия: патофизиологические и морфологические основы профилактики при общем обезболивании // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 61–66.
- Оловников А. М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // Докл. Акад. Наук. – 1971. – Т. 201. – С. 1496–1499.
- Спивак И. М., Жекалов А. Н., Спивак Д. Л. и др. Роль полиморфных вариантов гена нейротрофического фактора bdnf в процессах активной адаптации к экстремальным условиям и предполагаемой индивидуальной продолжительности жизни // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2023. – Т. 42, № 3. – С. 293–301.
- Andreu-Sánchez S., Aubert G., Ripoll-Cladellas A. et al. Genetic, parental and lifestyle factors influence telomere length // Commun Biol. – 2022. – Vol. 5, № 1. – С. 565. DOI: 10.1038/s42003-022-03521-7.
- Arsenis N. C., You T., Ogawa E. F. et al. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 27. – P. 45008–45019. DOI: 10.18632/oncotarget.16726.
- Ayora M., Fraguas D., Abregú-Crespo R. et al. Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia and related disorders: a meta-analysis of case-control studies // Mol Psychiatry. – 2022. – Vol. 27, № 7. – P. 2968–2975. DOI: 10.1038/s41380-022-01541-7.
- Bazaz M. R., Balasubramanian R., Monroy-Jaramillo N. et al. Linking the triad of telomere length, inflammation, and gut dysbiosis in the manifestation of depression // ACS Chem Neurosci. – 2021. – Vol. 12, № 19. – P. 3516–3526. DOI: 10.1021/acscchemneuro.1c00457.
- Blackburn E. H., Epel E. S., Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection // Science. – 2015. – Vol. 350, № 6265. – P. 1193–1198. DOI: 10.1126/science.aab3389.

REFERENCES

- Basenko O.M., Nedbaylo I.N., Astakhov A.A. et al. Influence of the type of anesthesia on the development of postoperative cognitive dysfunction in patients with oncogynecological profile. *Kazanskij meditsinskij zhurnal*, 2018, vol. 99, no. 4, pp. 549–555. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ2018-549.
- Zhenilo V.M., Akimenko T.I., Zdiruk S.V., Sorochinsky M.A. The problem of the syndrome of postoperative cognitive dysfunction in the anesthesiology and surgical service. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2017, vol. 4. (In Russ.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26675> (accessed: 10.06.24).
- Zozulya M.V., Lenkin A.I., Kurapeev I.S., Lebedinskii K.M. Postoperative cognitive disorders: pathogenesis, methods of prevention and treatment (literature review). *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2019, vol. 3, pp. 25–33. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology201903125.
- Zolotareva L.S., Adler A.V., Paponov O.N. et al. Effect of multiple anesthetics on cognitive function in children. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*, 2022, vol. 1, pp. 54–59. (In Russ.) DOI: 10.17116/anaesthesiology202201154.
- Medvedeva L.A., Zagorulk O.I., Belov Yu.V., Peshkova O.P. Neurocognitive and neuropsychological testing in cardiac surgery. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*, 2013, vol. 2, pp. 80–90. (In Russ.)
- Neimark M.I., Shmelev V.V., Rakhmonov A.A., Titova Z.A. Etiology and Pathogenesis of Postoperative Cognitive Dysfunction (Review). *General Reanimatology*, 2023, vol. 19, no. 1, pp. 60–71. DOI: 10.15360/1813-9779-2023-1-2202.
- Ovezov A.M., Knyazev A.V., Panteleeva M.V. et al. Postoperative encephalopathy: pathophysiological and morphological bases of prevention in general anesthesia. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 61–66. (In Russ.)
- Olovnikov A.M. The principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides. *Dokl. Academician Sciences*, 1971, vol. 201, p. 1496–1499. (In Russ.)
- Spivak I.M., Zhekalov A.N., Spivak D.L. et al. The role of polymorphic variants of the neurotrophic factor gene bdnf in the processes of active adaptation to extreme conditions and expected individual life expectancy. *News of the Russian Military Medical Academy*, 2023, vol. 42, no. 3, pp. 293–301. (In Russ.)
- Andreu-Sánchez S., Aubert G., Ripoll-Cladellas A. et al. Genetic, parental and lifestyle factors influence telomere length. *Commun Biol*, 2022, vol. 5, no. 1, pp. 565. DOI: 10.1038/s42003-022-03521-7.
- Arsenis N.C., You T., Ogawa E.F. et al. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 27, pp. 45008–45019. DOI: 10.18632/oncotarget.16726.
- Ayora M., Fraguas D., Abregú-Crespo R. et al. Leukocyte telomere length in patients with schizophrenia and related disorders: a meta-analysis of case-control studies. *Mol Psychiatry*, 2022, vol. 27, no. 7, pp. 2968–2975. DOI: 10.1038/s41380-022-01541-7.
- Bazaz M.R., Balasubramanian R., Monroy-Jaramillo N. et al. Linking the triad of telomere length, inflammation, and gut dysbiosis in the manifestation of depression. *ACS Chem Neurosci*, 2021, vol. 12, no. 19, pp. 3516–3526. DOI: 10.1021/acscchemneuro.1c00457.
- Blackburn E.H., Epel E.S., Lin J. Human telomere biology: A contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science*, 2015, vol. 350, no. 6265, pp. 1193–1198. DOI: 10.1126/science.aab3389.

15. Cheng F, Carroll L., Joglekar M.V. et al. Diabetes, metabolic disease, and telomere length // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2021. – Vol. 9, № 2. – P. 117–126. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30365-X.
16. Cole J. H., Marioni R. E., Harris S. E. et al. Brain age and other bodily 'ages': implications for neuropsychiatry // *Mol Psychiatry.* – 2019. – Vol. 24, № 2. – P. 266–281. DOI: 10.1038/s41380-018-0098-1.
17. Cortez Cardoso Penha R., Smith-Byrne K., Atkins J. R. et al. Common genetic variations in telomere length genes and lung cancer: a Mendelian randomisation study and its novel application in lung tumour transcriptome // *Elife.* – 2023. – Vol. 12. – e83118. DOI: 10.7554/eLife.83118. PMID: 37079368; PMCID: PMC10118386.
18. De Lange T. Shelterin-mediated telomere protection // *Annu Rev Genet.* – 2018. – Vol. 23, № 52. – P. 223–247. DOI: 10.1146/annurev-genet-032918-021921.
19. De Meyer T., Nawrot T., Bekaert S. et al. Telomere length as cardiovascular aging biomarker: JACC Review Topic of the Week // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, № 7. – P. 805–813. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.014.
20. Dabette S., Schilling S., Duperron M. G. et al. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Neurol.* – 2019. – Vol. 76, № 1. – P. 81–94. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3122.
21. Demanelis K., Jasmine F., Chen L. S. et al. Determinants of telomere length across human tissues // *Science.* – 2020. – Vol. 369, № 6509. – eaz6876. DOI: 10.1126/science.aaz6876.
22. Dorajoo R., Gurung R. L., Li Z. et al. Loci for human leukocyte telomere length in the Singaporean Chinese population and trans-ethnic genetic studies // *Nat Commun.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 2491. DOI: 10.1038/s41467-019-10443-2.
23. Epel E. S., Prather A. A. Stress, telomeres, and psychopathology: toward a deeper understanding of a triad of early aging // *Annu Rev Clin Psychol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 371–397. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045054.
24. Fogle B. M., Tsai J., Mota N. et al. The National Health and resilience in veterans study: a narrative review and future directions // *Front Psychiatry.* – 2020. – Vol. 11. – P. 538218. DOI: 10.3389/fpsy.2020.538218.
25. Gampawar P., Schmidt R., Schmidt H. Telomere length and brain aging: A systematic review and meta-analysis // *Ageing Res Rev.* – 2022. – Vol. 80. – P. 101679. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101679.
26. Greider C. W., Blackburn E. H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts // *Cell.* – 1985. – Vol. 43, № 2. – P. 405–413. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90170-9.
27. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains // *Exp Cell Res.* – 1965. – Vol. 37. – P. 614–636. DOI: 10.1016/0014-4827(65)90211-9.
28. Isehunwa O. O., Warner E. T., Spiegelman D. et al. Depression, religiosity, and telomere length in the Study on Stress, Spirituality, and Health (SSSH) // *Int J Ment Health Addict.* – 2022. – Vol. 20, № 3. – P. 1465–1484. DOI: 10.1007/s11469-020-00455-1.
29. Jergović M., Tomičević M., Vidović A. et al. Telomere shortening and immune activity in war veterans with posttraumatic stress disorder // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* – 2014. – Vol. 54. – P. 275–283. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.06.010.
30. Kim T. Y., Kim S. J., Choi J. R. et al. The effect of trauma and PTSD on telomere length: An exploratory study in people exposed to combat trauma // *Sci Rep.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 4375. DOI: 10.1038/s41598-017-04682-w.
31. Kimura M., Cherkas L. F., Kato B. S. et al. Offspring's leukocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm // *PLoS Genet.* – 2008. – Vol. 4, № 2. – e37. DOI: 10.1371/journal.pgen.0040037. PMID: 18282113; PMCID: PMC2242810.
32. Lahav Y., Avidor S., Stein J. Y. et al. Telomere length and depression among ex-prisoners of war: the role of subjective age // *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* – 2020. – Vol. 75, № 1. – P. 21–29. DOI: 10.1093/geronb/gby006.
33. Lee Y., Sun D., Ori A. I. et al. 2019. Epigenome-wide association study of leukocyte telomere length Aging (Albany NY). – Vol. 11, № 16. – P. 5876–5894. DOI: 10.18632/aging.102230.
34. Lio D., Scola L., Giarratana R. M. et al. SARS CoV2 infection. The longevity study perspectives // *Ageing Res Rev.* – 2021. – Vol. 67. – P. 101299. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101299.
35. Mattson M. P., Arumugam T. V. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states // *Cell Metab.* – 2018. – Vol. 27, № 6. – P. 1176–1199. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.05.011.
36. Noppert G. A., Feinstein L., Dowd J. B. et al. Pathogen burden and leukocyte telomere length in the United States // *Immun Ageing.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 36. DOI: 10.1186/s12979-020-00206-9.
15. Cheng F, Carroll L., Joglekar M.V. et al. Diabetes, metabolic disease, and telomere length. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, vol. 9, no. 2, pp. 117–126. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30365-X.
16. Cole J.H., Marioni R.E., Harris S.E. et al. Brain age and other bodily 'ages': implications for neuropsychiatry. *Mol Psychiatry*, 2019, vol. 24 (2), P. 266–281. DOI: 10.1038/s41380-018-0098-1.
17. Cortez Cardoso Penha R., Smith-Byrne K., Atkins J.R. et al. Common genetic variations in telomere length genes and lung cancer: a Mendelian randomisation study and its novel application in lung tumour transcriptome. *Elife*, 2023, vol. 12, e83118. DOI: 10.7554/eLife.83118. PMID: 37079368; PMCID: PMC10118386.
18. De Lange T. Shelterin-mediated telomere protection. *Annu Rev Genet*, 2018, vol. 23, no. 52, pp. 223–247. DOI: 10.1146/annurev-genet-032918-021921.
19. De Meyer T., Nawrot T., Bekaert S. et al. Telomere length as cardiovascular aging biomarker: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 2018, vol. 72, no. 7, pp. 805–813. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.06.014.
20. Dabette S., Schilling S., Duperron M.G. et al. Clinical significance of magnetic resonance imaging markers of vascular brain injury: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*, 2019, vol. 76, no. 1, pp. 81–94. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3122.
21. Demanelis K., Jasmine F., Chen L.S. et al. Determinants of telomere length across human tissues. *Science*, 2020, vol. 369, no. 6509, pp. eaz6876. DOI: 10.1126/science.aaz6876.
22. Dorajoo R., Gurung R.L., Li Z. et al. Loci for human leukocyte telomere length in the Singaporean Chinese population and trans-ethnic genetic studies. *Nat Commun*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 2491. DOI: 10.1038/s41467-019-10443-2.
23. Epel E.S., Prather A.A. Stress, telomeres, and psychopathology: toward a deeper understanding of a triad of early aging. *Annu Rev Clin Psychol*, 2018, vol. 14, pp. 371–397. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-032816-045054.
24. Fogle B.M., Tsai J., Mota N. et al. The National Health and resilience in veterans study: a narrative review and future directions. *Front Psychiatry*, 2020, vol. 11, pp. 538218. DOI: 10.3389/fpsy.2020.538218.
25. Gampawar P., Schmidt R., Schmidt H. Telomere length and brain aging: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*, 2022, vol. 80, pp. 101679. DOI: 10.1016/j.arr.2022.101679.
26. Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*, 1985, vol. 43, no. 2, pp. 405–413. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90170-9.
27. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*, 1965, vol. 37, pp. 614–636. DOI: 10.1016/0014-4827(65)90211-9.
28. Isehunwa O.O., Warner E.T., Spiegelman D. et al. Depression, religiosity, and telomere length in the Study on Stress, Spirituality, and Health (SSSH). *Int J Ment Health Addict*, 2022, vol. 20, no. 3, pp. 1465–1484. DOI: 10.1007/s11469-020-00455-1.
29. Jergović M., Tomičević M., Vidović A. et al. Telomere shortening and immune activity in war veterans with posttraumatic stress disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, vol. 54, pp. 275–283. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.06.010.
30. Kim T.Y., Kim S.J., Choi J.R. et al. The effect of trauma and PTSD on telomere length: An exploratory study in people exposed to combat trauma. *Sci Rep*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 4375. DOI: 10.1038/s41598-017-04682-w.
31. Kimura M., Cherkas L.F., Kato B.S. et al. Offspring's leukocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm. *PLoS Genet*, 2008, vol. 4, no. 2, pp. e37. DOI: 10.1371/journal.pgen.0040037. PMID: 18282113; PMCID: PMC2242810.
32. Lahav Y., Avidor S., Stein J.Y. et al. Telomere length and depression among ex-prisoners of war: the role of subjective age. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2020, vol. 75, no. 1, pp. 21–29. DOI: 10.1093/geronb/gby006.
33. Lee Y., Sun D., Ori A.I. et al. 2019. Epigenome-wide association study of leukocyte telomere length. *Aging (Albany NY)*, vol. 11, no. 16, pp. 5876–5894. DOI: 10.18632/aging.102230.
34. Lio D., Scola L., Giarratana R.M. et al. SARS CoV2 infection. The longevity study perspectives. *Ageing Res Rev*, 2021, vol. 67, pp. 101299. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101299.
35. Mattson M.P., Arumugam T.V. Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metab*, 2018, vol. 27, no. 6, pp. 1176–1199. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.05.011.
36. Noppert G.A., Feinstein L., Dowd J.B. et al. Pathogen burden and leukocyte telomere length in the United States. *Immun Ageing*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 36. DOI: 10.1186/s12979-020-00206-9.

37. Nordfjäll K., Svenson U., Norrback K. F. et al. Large-scale parent-child comparison confirms a strong paternal influence on telomere length // *Eur J Hum Genet.* – 2010. – Vol. 18, № 3. – P. 385–9. DOI: 10.1038/ejhg.2009.178.
38. O'Callaghan N. J., Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length // *Biological Procedures Online.* – 2011. – Vol. 13. – P. 3.
39. Sanchez-Vazquez R., Guío-Carrión A., Zapatero-Gaviria A. et al. Shorter telomere lengths in patients with severe COVID-19 disease. *Aging (Albany NY).* – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 1–15. DOI: 10.18632/aging.202463.
40. Schutte N. S., Malouff J. M., Keng S. L. Meditation and telomere length: a meta-analysis // *Psychol Health.* – 2020. – Vol. 35, № 8. – P. 901–915. DOI: 10.1080/08870446.2019.1707827.
41. Smith E. M., Pendlebury D. F., Nandakumar J. Structural biology of telomeres and telomerase // *Cell Mol Life Sci.* – 2020. – Vol. 77, № 1. – P. 61–79. DOI: 10.1007/s00018-019-03369-x.
42. Spivak I., Zhekalov A., Glushakov R. et al. Technologies in a multilingual environment. PCSF 2022. Lecture notes in networks and systems. – Vol 636. Springer, Cham. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-26783-3_18 (accessed: 10.06.24).
43. Vasilishina A., Kropotov A., Spivak I. et al. Relative human telomere length quantification by real-time PCR // *Methods Mol Biol.* – 2019. – Vol. 1896. – P. 39–44. DOI: 10.1007/978-1-4939-8931-7_5. PMID: 30474838.
44. Womersley J. S., Xulu K. R., Sommer J. et al. Associations between telomere length and symptoms of posttraumatic stress disorder and appetitive aggression in trauma-exposed men // *Neurosci Lett.* – 2022. – Vol. 769. – P. 136388. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136388.
37. Nordfjäll K., Svenson U., Norrback K.F. et al. Large-scale parent-child comparison confirms a strong paternal influence on telomere length. *Eur J Hum Genet*, 2010, vol. 18, no. 3, pp. 385–9. DOI: 10.1038/ejhg.2009.178.
38. O'Callaghan N.J., Fenech M. A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. *Biological Procedures Online*, 2011, vol. 13, pp. 3.
39. Sanchez-Vazquez R., Guío-Carrión A., Zapatero-Gaviria A. et al. Shorter telomere lengths in patients with severe COVID-19 disease. *Aging (Albany NY)*, 2021, vol. 13, no. 1, pp. 1–15. DOI: 10.18632/aging.202463.
40. Schutte N.S., Malouff J.M., Keng S.L. Meditation and telomere length: a meta-analysis. *Psychol Health*, 2020, vol. 35, no. 8, pp. 901–915. DOI: 10.1080/08870446.2019.1707827.
41. Smith E.M., Pendlebury D.F., Nandakumar J. Structural biology of telomeres and telomerase. *Cell Mol Life Sci*, 2020, vol. 77, no. 1, pp. 61–79. DOI: 10.1007/s00018-019-03369-x.
42. Spivak I., Zhekalov A., Glushakov R. et al. Technologies in a multilingual environment. PCSF 2022. Lecture notes in networks and systems, vol. 636. Springer, Cham. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-26783-3_18 (accessed: 10.06.24).
43. Vasilishina A., Kropotov A., Spivak I. et al. Relative human telomere length quantification by real-time PCR. *Methods Mol Biol*, 2019, vol. 1896, pp. 39–44. DOI: 10.1007/978-1-4939-8931-7_5. PMID: 30474838.
44. Womersley J.S., Xulu K.R., Sommer J. et al. Associations between telomere length and symptoms of posttraumatic stress disorder and appetitive aggression in trauma-exposed men. *Neurosci Lett*, 2022, vol. 769, pp. 136388. DOI: 10.1016/j.neulet.2021.136388.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени
С. М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.

Кучина Светлана Николаевна

врач-анестезиолог-реаниматолог, аспирант кафедры
военной анестезиологии.
E-mail: svetl.kuchina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7893-3183,
SPIN-код: 1860-5110

Спивак Ирина Михайловна

канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела
медико-биологических исследований научно-исследователь-
ского центра.
E-mail: irina_spivak@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-1351-8696,
SPIN-код: 6740-5392

Щеголев Алексей Валерианович

д-р мед.наук, профессор, главный анестезиолог-реани-
матолог МО РФ, начальник кафедры и клиники военной
анестезиологии.
E-mail: alekseischegolev@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-6431-439X, SPIN-код: 4107-6860

Левшанков Анатолий Ильич

д-р мед.наук, профессор кафедры военной анестезиологии.
E-mail: anlev@indox.ru, ORCID: 0000-0002-2982-1246,
SPIN-код: 5492-5127

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

*Military Medical Academy,
6, Academica Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia.*

Kuchina Svetlana N.

*Anesthesiologist and Intensivist, Postgraduate Student
of the Department of Military Anesthesiology.
E-mail: svetl.kuchina@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7893-3183,
SPIN code: 1860-5110*

Spivak Irina M.

*Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow of the Department
of Medical and Biological Research of the Scientific Research
Center.
E-mail: irina_spivak@hotmail.com,
ORCID: 0000-0003-1351-8696, SPIN code: 6740-5392*

Shchegolev Aleksei V.

*Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Anesthesiologist and Resus-
citationist of the Ministry of Defense of the Russian Federation,
Head of the Department and Clinic of Military Anesthesiology
and Intensive Care.
E-mail: alekseischegolev@gmail.com,
ORCID: 0000-0001-6431-439X, SPIN code: 4107-6860*

Levshankov Anatoly I.

*Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Military
Anesthesiology.
E-mail: anlev@indox.ru, ORCID: 0000-0002-2982-1246,
SPIN code: 5492-5127*