

DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen106539>

Обзорная статья



Теломеры как динамические компоненты генома человека: влияние экзогенных и эндогенных факторов

М.И. Крапивин, Я.М. Сагурова, О.А. Ефимова, А.В. Тихонов, А.А. Пендина

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

В обзоре суммированы данные о структурно-функциональных особенностях теломер человека и влиянии на них эндо- и экзогенных факторов. Освещена история изучения теломер, охарактеризованы их строение и функции, методы изучения, а также механизмы изменения их длины. Рассмотрены эффекты воздействия эндо- и экзогенных факторов на длину теломер в гаметогенезе, эмбриогенезе и постнатальном периоде развития человека. Описаны основные механизмы влияния на длину теломер окислительного стресса, такие как окисление гуанина, образование однонитевых разрывов в ДНК, снижение активности теломеразы и подавление рекомбинации теломерных последовательностей. Освещено разнонаправленное действие различных факторов, как обусловленное программой развития, так и спонтанное, обеспечивающее динамическое равновесие длины теломер в онтогенезе. Смещение такого равновесия в результате усиления влияния одного или нескольких факторов может привести к изменению длины теломер как в сторону увеличения, так и уменьшения. Понимание механизмов, лежащих в основе динамики длины теломер, и критических периодов воздействия на них протективных и негативных факторов, представляется важным как для расширения знаний о роли теломер, так и для разработки возможных подходов их коррекции.

Ключевые слова: теломеры; онтогенез человека; эндогенные и экзогенные факторы; теломераза; альтернативное удлинение теломер (ALT); теломерная РНК (TERRA); эпигенетика.

Как цитировать:

Крапивин М.И., Сагурова Я.М., Ефимова О.А., Тихонов А.В., Пендина А.А. Теломеры как динамические компоненты генома человека: влияние экзогенных и эндогенных факторов // Экологическая генетика. 2022. Т. 20. № 2. С. 111–140. DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen106539>

DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen106539>

Review Article

Telomeres as dynamic structures of human genome: the effect of endogenous and exogenous factors

Mikhail I. Krapivin, Yanina M. Sagurova, Olga A. Efimova, Andrei V. Tikhonov, Anna A. Pendina

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

In this review, we summarize data on the structural and functional characteristics of human telomeres and analyze how endo- and exogenous factors influence telomere length. We elucidate the history of telomere investigation, describe their structure and functions, methods of their study. We also characterize the mechanisms of telomere lengthening and shortening. We discuss in detail endo- and exogenous factors affecting telomere length during gametogenesis, embryogenesis and in the postnatal period of human development. We describe how oxidative stress influences telomere length through guanine oxidation, single-strand breaks in DNA, decrease of telomerase activity and suppression of recombination in telomeric sequences. We conclude that the multidirectional effect of various factors, both sporadic and determined by the developmental program, ensures the dynamic equilibrium of telomere length. A shift in this balance due to increased influence of one or several factors can lead to telomere lengthening or shortening. Understanding the mechanisms underlying the telomere length changes and the critical periods of exposure to both protective and negative factors is important to contribute to the knowledge about telomere functions and to develop approaches of telomere length correction.

Keywords: telomeres; human ontogenesis; endo- and exogenous factors; telomerase; alternative telomere lengthening (ALT); telomeric repeat containing RNA (TERRA); epigenetics.

To cite this article:

Krapivin MI, Sagurova YaM, Efimova OA, Tikhonov AV, Pendina AA. Telomeres as dynamic structures of human genome: the effect of endogenous and exogenous factors. *Ecological genetics*. 2022;20(2):111–140. DOI: <https://doi.org/10.17816/ecogen106539>

Received: 22.04.2022

Accepted: 07.07.2022

Published: 02.09.2022

ВВЕДЕНИЕ

Теломеры — это сложноорганизованные рибонуклео-протеиновые комплексы на концах хромосом человека, состоящие из варьирующего числа tandemных повторов гексануклеотидов, белков шелтеринового комплекса и теломерной РНК [1–3]. Основная функция теломер — это защита концевых участков хромосом от их слияний, распознавания нуклеазами и негомологичной рекомбинации. В ходе клеточных делений из-за концевой недорепликации длина теломер неизбежно уменьшается [4, 5]. Критическое уменьшение длины теломер в результате последовательных клеточных делений или их разрушение под воздействием внешних факторов может приводить к гибели клетки [6]. Таким образом, теломеры играют исключительно важную роль для поддержания нормального функционирования клетки, что позволяет отнести их к ключевым компонентам генома. В ходе онтогенеза длина теломер значительно изменяется как запрограммировано, так и под действием экзогенных и эндогенных факторов, что делает теломеры одними из самых динамических компонентов генома, а это, в свою очередь, создает серьезные проблемы для их изучения. Однако понимание механизмов, лежащих в основе изменения длин теломер и эффектов воздействия на них различных факторов, крайне важно, так как дает возможность разработать методы направленного воздействия, которые могут быть применены в биомедицине.

В настоящем обзоре рассмотрены особенности структуры теломер человека, методы их изучения, механизмы, лежащие в основе их увеличения и уменьшения, а также влияющие на них факторы.

ТЕЛОМЕРЫ. ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ, СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ

Впервые теломеры были описаны в начале XX в. Б. МакКлинток и Г. Мёллером. В двух независимых исследованиях на различных объектах, кукурузе и дрозофиле, были обнаружены структуры на концах хромосом, впоследствии получившие название «теломеры»: от др. — греч. *τέλος* — конец, и *μέρος* — часть. Ученые отметили, что наличие этих структур препятствует слиянию концов хромосом друг с другом [7, 8] и охарактеризовали теломеры как гетерохроматин с уникальным строением и функциями, но молекулярные особенности их структуры были раскрыты лишь через несколько десятилетий.

В 60-х годах XX в., работая с культурой фибробластов эмбрионов человека, Л. Хейфлик постулировал существование лимита клеточных делений, заключавшегося в том, что клетки способны к делению не более 40–60 раз. При приближении к этому лимиту наблюдалось клеточное старение [9], которое выражалось в прекращении клеточных делений, накоплении «клеточного мусора» и, в конечном итоге, общей дегенерации всей клеточной

культуры. Десять лет спустя советский ученый А. Оловников опубликовал работу под названием «Теория маргинотомии», где изложил идею, в соответствии с которой такое ограничение делений может быть объяснено потерей концевых участков дочерней цепи ДНК. Ученый высказал предположение, что существует некий «буфер», из-за которого не происходит потери белок-кодирующей части ДНК, и который состоит из генов, не несущих никакой информации — телогенов (*telogenes*). Эти телогены, согласно Оловникову, находятся на концах каждой линейной хромосомы и укорачиваются в результате концевой недорепликации [10].

В начале 80-х годов XX в. Э. Блэкбёрн и Дж. Шостак, изучая tandemные повторы на концах хромосом, обнаружили, что последовательность теломерной ДНК схожа у эукариотических организмов разных таксонов [11]. Впоследствии было показано, что в отсутствие теломер концы хромосом распознаются как двуцепочечные разрывы, что может привести к слиянию концов хромосом друг с другом или к их разрушению нуклеазами [12].

К началу XXI в. стало понятно, что теломеры состоят из теломерной ДНК, комплекса белков-шелтеринов и белок-некодирующей теломерной РНК — TERRA (*TElomeric Repeat-containing RNA*), которая синтезируется с теломерной ДНК.

Теломерная ДНК состоит из повторяющихся коротких, обычно 6 нуклеотидных, гуанин-богатых нуклеотидных мотивов [13]. У человека и ряда других близких к нему организмов эта последовательность представлена в виде двуцепочечного участка на конце хромосомы, состоящего из TTAGGG-повторов и оканчивающегося одноцепочечным 3'-выступом из 50–300 нуклеотидов [14] (рис. 1, *a*).

До сих пор в научном сообществе нет единого мнения о структуре одноцепочечного 3'-конца теломерной ДНК. Первые исследователи, изучавшие этот вопрос, предположили, что 3'-конец представлен в виде так называемой теломерной петли, или *t*-петли, а также D-петли, которая образуется путем внедрения одноцепочечного 3'-выступа в участок двуцепочечной теломерной ДНК, в результате чего образуется структура, похожая на лассо [15, 16] (рис. 1, *b*). Такая конформация, предположительно, остается стабильной за счет водородных связей между нуклеотидами [17]. Другие авторы, отмечая обогащенность 3'-конца гуанином, а также на основе кристаллографического анализа предположили наличие в теломерах гуаниновых тетрад [18]. Согласно этой гипотезе, гуанины из разных повторов образуют дополнительные водородные связи друг с другом, что обеспечивает достаточно стабильную структуру [19, 20]. Однако, чаще всего, в качестве консенсуса между двумя гипотезами предполагают, что теломерная ДНК существует в обеих конформациях, и 3'-конец представлен как *t*-петлей, так и гуаниновыми тетрадами [21].

Известно, что в стабилизации теломерной структуры на концах хромосом также принимают участие белки. На сегодняшний день известно более 200 белков, которые

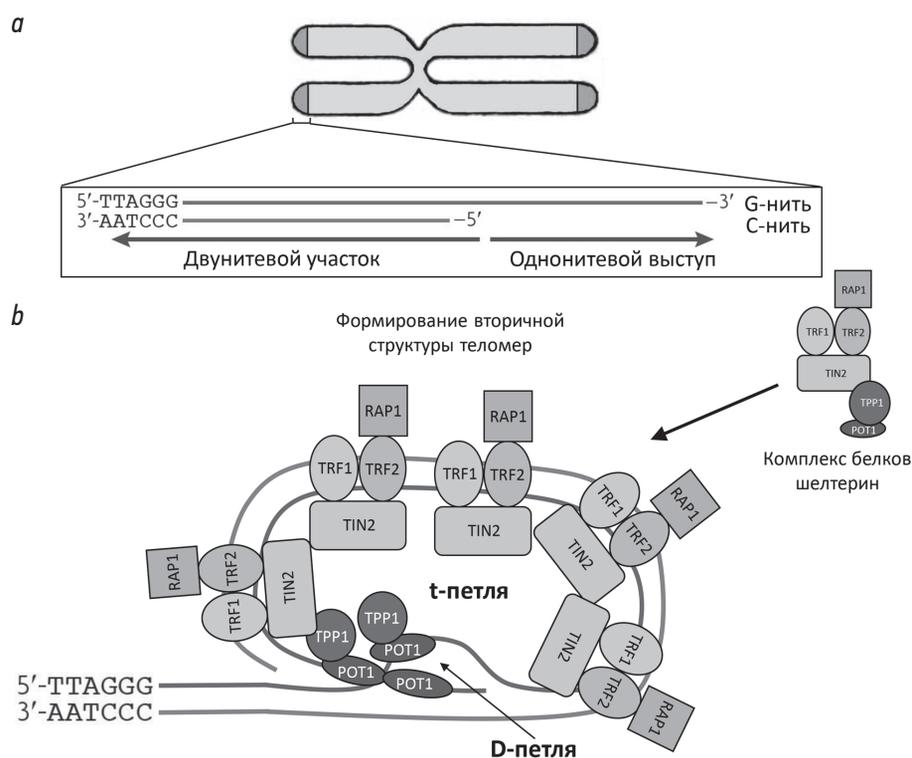


Рис. 1. Строение теломер человека: *a* — линейное строение теломеры; *b* — вторичная структура теломеры в виде *t*-петли, сформированная с участием комплекса белков шелтерин

Fig. 1. Structure of human telomeres: *a* — linear structure of a telomere; *b* — secondary structure of a telomere in the form of a *t*-loop formed by shelterin proteins

взаимодействуют с теломерами и влияют на их структуру [22]. К их числу относятся белки системы ответа на повреждение ДНК, такие как p53, RAD51, танкиразы 1 и 2, ERCC (excision repair cross-complementing — перекрестно-комплементирующие белки эксцизионной репарации) [23, 24]. Другие вовлечены в организацию ядра — LAP (lamin associated proteins — белки, ассоциированные с ламинами) [25] и SIR (silent information regulator — регулятор «молчащей» информации) [26].

Однако основным белковым комплексом, окружающим теломеры, является шелтерин (от англ. shelter — кров, убежище). Это комплекс из шести специализированных белков, которые связываются с теломерой и формируют из нее полностью функциональную структуру на конце хромосомы [2]. В состав шелтерина входят ДНК-связывающие белки TRF1 и TRF2 (Telomere Repeat Factor 1 и 2), которые с помощью С-концевого домена связываются непосредственно с ТTAGGG-повторами в составе двуцепочечной теломерной ДНК (рис. 1, *b*) [17, 27–32]. Третий ДНК-связывающий белок POT1 (Protection of Telomere 1) стабилизирует однонитевой выступ на конце теломеры [33, 34]. TIN2, TPP1 и RAP1 взаимодействуют с ДНК-связывающими белками шелтерина, тем самым стабилизируют весь комплекс, а также опосредуют взаимодействие различных белков с теломерными последовательностями. Функционирующие в виде димера POT1 и TPP1 закручивают однонитевой выступ с формированием *t*-петли, тем самым защищая свободный

конец от распознавания системой репарации ДНК (рис. 1, *b*) [35]. Таким образом, шелтерин защищает теломеры, участвует в формировании *t*-петли, обеспечивает целостность ДНК, а также регулирует процесс связывания теломер с другими белками, в том числе ферментом теломеразой.

Основные функции теломер — защита концов хромосом, предотвращение негомологичной рекомбинации и соединений хромосом концами, участие в присоединении хромосом к ядерной мембране или матриксу. Помимо этого, теломеры играют важную роль в конъюгации гомологичных хромосом, расхождении хромосом или хроматид во время мейотических или митотических делений клетки [36, 37].

В настоящее время подробно описано влияние укорочения теломер на процесс старения. При критическом уменьшении длины теломер комплексы шелтерин диссоциируют с теломерных последовательностей, активируя тем самым систему ответа на повреждения ДНК и остановку клеточного цикла на стадии G1 [38]. Остановка клеточного цикла происходит за счет фосфорилирования белка p53 киназами систем ответа на повреждение ДНК, экспрессии p21 и ингибирования циклин-зависимых киназ, ответственных за продолжение клеточного цикла [39]. После остановки клеточного цикла клетка подвергается старению или апоптозу. Точные механизмы, которые определяют для клетки, будет ли это сценарий старения или апоптоза, не до конца выяснены [6].

Накопление стареющих клеток приводит к снижению митотической активности ткани, ограничивая, тем самым, ее потенциал к росту и регенерации. Большое число стареющих клеток в ткани является источником повышения уровня протеаз, провоспалительных цитокинов и ростовых факторов, которые действуют на соседние, делящиеся клетки. Иммунная система устраняет стареющие клетки, однако с возрастом ее работа становится менее эффективной [6, 39].

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР

Для измерения длины теломер разработано множество подходов, которые могут использоваться как отдельно, так и совместно, в зависимости от конкретной задачи, а также от объекта исследования.

На заре изучения теломер был разработан метод анализа длин фрагментов терминальной рестрикции (от англ. terminal restriction fragment — TRF) на основе блоттинга по Саузерну [1]. Метод TRF позволяет оценить среднюю длину теломер в популяции клеток. Суть данного метода заключается в том, что в выделенную из клеток геномную ДНК добавляют рестриктазы, которые разрезают все последовательности кроме теломерных повторов. Далее, с помощью блоттинга по Саузерну, определяют длину рестрикционных фрагментов. Одним из недостатков метода TRF является то, что оценивается длина теломер только на популяцию клеток, тогда как отдельные клетки могут отличаться по этому параметру. Кроме того, между первым сайтом рестрикции на хромосоме и теломерными повторами располагается «район X», длина которого может варьировать от 2,5 до 4 т. п. н. [40]. Это непосредственно приводит к завышенным результатам и влияет на точность самих измерений. К недостаткам метода TRF также можно отнести невозможность оценки длины коротких теломер, низкую чувствительность метода, необходимость большого количества ДНК для анализа [41]. За несколько десятилетий существования метода TRF был разработан ряд модификаций, позволяющих оценить длину теломер в определенных хромосомах [42] и уменьшить количество необходимой ДНК до 9 нг, что примерно соответствует 800 клеткам [43]. Преимущества метода TRF состоят в относительно низкой погрешности результатов измерений, полученных разными лабораториями и простоте выполнения. Метод TRF широко распространен и используется в качестве золотого стандарта для проверки и калибровки других методов измерения длин теломер [41].

Метод количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР, от англ. Quantitative Polymerase Chain Reaction — qPCR) и его модификация — одноцветная мультиплексная количественная ПЦР — широко применяют в клинической диагностике длин теломер [44]. Метод основан на амплификации интересующей последовательности ДНК в течение 40 циклов с использованием специально разработанных праймеров, причем количество продукта

ПЦР (ампликона) удваивается с каждым циклом. Количество представляющей интерес последовательности ДНК после qPCR определяют по интенсивности флуоресценции [45]. В отличие от TRF, методы, основанные на ПЦР, требуют меньшего количества ДНК, являются более точными и имеют сравнительно низкую стоимость. Однако, как и TRF, эти методы дают возможность измерять длину теломер только в совокупности клеток и не позволяют проводить измерения на единичных клетках и/или хромосомах [46].

Этот недостаток можно частично компенсировать при использовании метода анализа длины одиночных теломер — STELA (Single TELOmere Length Analysis). Этот метод направлен на амплификацию теломерной ДНК определенной хромосомы за счет использования праймеров, специфичных для ее субтеломерных последовательностей [47]. Метод STELA имеет самую большую разрешающую способность среди всех методов измерения длины теломер — 0,1 т. п. н. Однако его существенными ограничениями являются сложность выполнения и отсутствие специфичности последовательности субтеломер большинства хромосом человека, поэтому теломеры только некоторых плеч хромосом могут быть проанализированы с помощью этого метода (Xp, Xq, 2p, 11q, 12q и 17p). Как следствие, метод STELA, в противоположность методам на основе ПЦР и TRF, не позволяет оценить среднее значение длины всех теломер клетки [48]. Поэтому его применение ограничивается изучением процесса сильного укорочения отдельных теломер, как маркера процесса старения в небольших популяциях клеток [41].

Количественная флуоресцентная гибридизация *in situ* (от англ. Quantitative Fluorescent In Situ Hybridization — Q-FISH) — метод измерения длин теломер на препаратах хромосом делящихся клеток или интерфазных ядер неделящихся клеток с помощью меченых специальными флуоресцентными зондами, комплементарными теломерным последовательностям хромосом. После детекции флуоресцентных сигналов ДНК-зондов, связавшихся с теломерными районами, измеряют величину и интенсивность флуоресцентного сигнала с помощью программного обеспечения, которое может сравнивать полученные данные со стандартами с известной длиной теломер. Для перевода из интенсивности флуоресценции зондов в тысячи пар оснований применяют 2 подхода. Первый подход заключается в одновременном проведении FISH в исследуемых клетках и плазидах, содержащих определенное число теломерных повторов, а затем в сравнении полученных интенсивностей флуоресценции [49, 50]. Суть второго подхода — сравнение интенсивности флуоресценции зондов в исследуемых клетках и в клеточных линиях с известной длиной теломер [51–53]. Для повышения точности Q-FISH применяют нормализацию измерений по интенсивности флуоресценции зонда к референсному участку одной из хромосом, получая при этом относительные длины теломер. При сравнении такого

подхода с методом TRF — золотым стандартом измерения длин теломер — получена сильная положительная корреляция [54]. Нормализация измерений позволяет учитывать эффективность прохождения гибридизации, компактизацию хроматина, а также изменения яркости лампы флуоресцентного микроскопа. Недостатком метода Q-FISH на препаратах хромосом является сложность применения на медленно делящихся или неделящихся клетках, поскольку для достоверного измерения длин теломер требуется порядка 10–15 метафазных пластинок [41]. При применении метода Q-FISH на интерфазных ядрах гистологических срезов сложно оценить вариабельность длин теломер между клетками, так как фиксация материала может влиять на эффективность проведения гибридизации ДНК-зондов с теломерной ДНК [55]. Минусом применения Q-FISH на интерфазных ядрах также может быть наложение сигналов, что сказывается на точности измерений и лишает метод ряда преимуществ [46]. При работе с цитогенетическими препаратами делящихся клеток метод Q-FISH позволяет измерять длины определенных теломер, сравнивать теломеры гомологичных хромосом и сестринских хроматид. Данный метод имеет высокую разрешающую способность и позволяет работать с отдельными клетками, в том числе с триплоидными зиготами человека [56], клетками цитотрофобласта хориона [57], лимфоцитами периферической крови [58].

Важно отметить, что несмотря на преимущества и недостатки каждого из методов, результаты измерений могут значительно различаться из-за межхромосомной, межклеточной и межтканевой вариабельности длин теломер, в том числе вследствие направленного воздействия эндогенных и экзогенных факторов на определенные типы клеток. Следовательно, при интерпретации полученных значений длин теломер необходимо учитывать данные ограничения.

МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР

Длина теломер характеризуется значительной межвидовой вариабельностью. Так, в соматических клетках мыши средняя длина теломер хромосом составляет около 50 т. п. н. [59], свиньи — 15 т. п. н. [60], а клетки человека в среднем имеют теломеры длиной не более 20 т. п. н. [61]. Более того, теломеры хромосом в соматических клетках человека укорачиваются с возрастом, что было неоднократно продемонстрировано на примере лейкоцитов и фибробластов индивидов разного возраста [5, 61]. Таким образом, длина теломер непостоянна и меняется в зависимости от ряда факторов.

Концевая недорепликация теломер

Теломерные участки хромосом сокращаются после каждой репликации ДНК. Эукариотическая ДНК-полимераза не способна полностью синтезировать

5'-конец дочерней цепи целиком, так как для этого необходима затравка в виде праймера на 3'-конце. При этом дистальный фрагмент 3'-конца остается недоступным для ДНК-полимеразы. Поэтому после диссоциации РНК-праймера остается нереплицированный участок, который составляет около 10 пар оснований [4]. В действительности, укорочение теломер после репликации происходит гораздо быстрее из-за особенностей их вторичной структуры: за каждый раунд такого деления теломерная ДНК уменьшается на 50–200 нуклеотидов [62]. Причина такого явления заключается в следующем: присутствие комплекса шелтерин и гуаниновых тетрад на концевых участках теломер вызывает остановку вилки репликации [63, 64]. В результате остаются концы ДНК, которые заканчиваются парой комплементарных оснований. Затем для формирования новой *t*-петли необходимо образование однонитевого выступа за счет расщепления нуклеазами одной нити концевого участка ДНК [65], что в итоге вызывает избыточное сокращение теломерных последовательностей.

Укорочение теломер в норме приводит к остановке деления клеток, прекращению пролиферации и регенерации тканей [66]. Однако в некоторых типах клеток организма человека не происходит укорочения теломер. К ним, прежде всего, относят эмбриональные стволовые клетки, которые способны почти к неограниченному количеству делений, а также предшественники половых клеток, которые передадут длину теломер гаметам и, соответственно, будущему поколению. В таких клетках работают механизмы поддержания и увеличения длин теломер [67].

Фермент теломеразы

Первый механизм удлинения теломер был описан в 1984 г. благодаря обнаружению фермента, способного достраивать теломерные последовательности ДНК инфузорий *Tetrahymena*. При добавлении олигонуклеотидов теломерных повторов инфузорий (TTGGGG)₄ в клеточный экстракт происходило удлинение цепочки повторов [68]. В тот момент оставалось неясно, осуществляет ли такую реакцию ранее неизвестный фермент или же обнаружена новая активность одной из известных ДНК-полимераз. В дальнейших экспериментах с добавлением олигонуклеотидов теломерных повторов дрожжей (TGGG) к экстрактам инфузорий наблюдали достраивание теломерных повторов, характерных для *Tetrahymena* [69]. А новый фермент, который достраивает теломеры по собственному РНК-шаблону, комплементарному теломерным последовательностям, был назван «теломеразой» [70].

Молекулярный состав теломеразы человека был определен только в 2007 г. Выяснилось, что фермент теломеразы функционирует как димер, состоящий из следующих компонентов: теломеразной обратной транскриптазы TERT (Telomerase Reverse Transcriptase), теломеразной РНК — TERC (Telomerase RNA Component), последовательность которой комплементарна теломерной ДНК, и белка дискерина (DKC1) [71].

TERT относится к классу обратных транскриптаз — ферментов, которые способны синтезировать одноцепочечную ДНК (оцДНК), используя РНК в качестве матрицы [72]. РНК-компонент теломеразы (TERC) представляет собой матрицу, по образцу которой идет процесс присоединения нуклеотидов к теломерной последовательности. Помимо этого, TERC образует вторичную структуру, которая связывает между собой белковые компоненты теломеразы. TERC имеет определенную последовательность — САВ-бокс, благодаря которому происходит перемещение теломеразы в тельца Кахаля. Там же идет синтез теломеразного РНК-компонента, соединение с белковыми компонентами теломеразы и сборка всего комплекса. Мутации в САВ-боксе приводят к остановке сборки теломеразы, несмотря на наличие всех компонентов [73]. Дискерин — ядрышковый белок, который стабилизирует TERC и, тем самым, участвует в сборке теломеразного комплекса [74, 75].

Нарушения функций компонентов теломеразного комплекса — наиболее частые причины синдромов, связанных с аномальным сокращением длины теломер — теломеропатий [76]. Частые проявления теломеропатии: идиопатический легочный фиброз [77], семейная форма цирроза печени [78], апластическая анемия у взрослых [79], острый миелоидный лейкоз [80].

Удлинение теломер с помощью теломеразы происходит во время S-фазы клеточного цикла [81, 82]. Поскольку РНК-компонент теломеразы комплементарен G-богатой нити теломер, следовательно, теломераза удлиняет только одну, лидирующую, нить теломерной последовательности ДНК. Другая, C-богатая, нить теломер достраивается ДНК-полимеразами [83].

Для нормальной работы теломеразы необходима хеликаза RTEL1 (Regulator of Telomere Length 1 — регулятор длины теломер 1), которая раскручивает *t*-петлю, освобождает однонитевой выступ в теломере и делает ее доступной для удлинения [84]. В случае нарушения работы RTEL1, переход теломеры в линейную форму возможен только при помощи особых комплексов — резолвасом, которые осуществляют полное вырезание *t*-петли [85]. Такой процесс сопряжен с быстрым укорочением теломер и приводит к развитию тяжелой формы врожденного дискератоza [86].

Теломераза преимущественно удлиняет самые короткие теломеры через механизм, опосредованный белками комплекса шелтерин [87]. Два компонента шелтеринового комплекса — TRF1 и TRF2 — опосредованно ингибируют работу теломеразы [88]. При этом чем больше длина теломерных последовательностей, тем больше на них потенциальных сайтов связывания для TRF1 и TRF2 [89], что объясняет специфичность теломеразы к удлинению более коротких теломер.

Теломераза активна преимущественно в делящихся клетках: в некоторых стволовых клетках [90, 91], что объясняет их способность делиться на протяжении

всей жизни организма; в клетках опухолей [92] — именно способностью раковых клеток к неограниченному числу делений вследствие высокой активности теломеразы объясняется потенциал к росту опухоли; а также в предшественниках половых клеток [93–97]; бластомерах доимплантационных зародышей [95]; эмбриональных стволовых клетках [98].

Альтернативное удлинение теломер

Второй механизм поддержания и увеличения длин теломер называется ALT (alternative lengthening of telomeres — альтернативное удлинение теломер) [99]. ALT-положительные клетки обнаруживают в 10–15 % опухолей человека, в которых удлинение теломер происходит на фоне отсутствия теломеразной активности [100]. В настоящее время механизм ALT описан не только в раковых клетках человека и других млекопитающих, но и у ранних эмбрионов мышей [98].

ALT осуществляется за счет рекомбинации между теломерными повторами. ALT-положительные клетки обладают рядом особенностей. В них может присутствовать внехромосомная теломерная ДНК в виде двуцепочечных теломерных колец (*t*-колец) [101], одонитевых колец — C-богатых или G-богатых [102], линейной двуцепочечной ДНК [102] или высокомолекулярных *t*-комплексов [103]. ALT-положительные клетки характеризуются высокой внутриклеточной вариабельностью длин теломер [100], быстрыми изменениями длины теломер [104] и повышенной частотой рекомбинации теломерных последовательностей [105].

Хотя и установлено, что ALT происходит за счет рекомбинации, сам механизм удлинения теломер не до конца выяснен. Существует две основные модели рекомбинационного удлинения теломер: модель неравных теломерных сестринских хроматидных обменов (т-СХО) и модель зависимой от гомологичной рекомбинации репликации ДНК [106].

Механизм неравных т-СХО основан на рекомбинационной репарации после остановки вилки репликации. Об этом свидетельствует наличие в ALT-положительных клетках одонитевых разрывов в теломерной ДНК, которые в свою очередь препятствуют прохождению вилки репликации [102]. В случае неравных обменов одна из дочерних клеток будет нести хромосому с длинной теломерой, а другая — с короткой. Дочерняя клетка с длинной теломерой будет способна пройти больше циклов деления и даст клеточную популяцию с более длинными теломерами, чем изначальная материнская клетка [107].

Модель зависимой от гомологичной рекомбинации репликации ДНК заключается в синтезе теломерной ДНК, с использованием в качестве матрицы гомологичной хромосомы, с которой происходит рекомбинация [99, 108]. В отличие от предыдущей модели, в данном случае происходит суммарное увеличение длины теломер, а не перераспределение между дочерними клетками.

При этом матрицей для синтеза теломерной последовательности может служить гомологичная хромосома, сестринская хроматида или даже *t*-петля на собственной хроматиде [109]. Возможно использование в качестве матрицы и экстрахромосомных теломерных фрагментов — как линейных, так и кольцевых (*t*-колец) [108].

Таким образом, существует два основных пути увеличения длин теломерных районов хромосом: с участием фермента теломеразы и с помощью зависящего от рекомбинации механизма ALT. Основными регуляторами активности теломеразы и ALT выступают теломерные РНК, а также эпигенетические модификации в субтеломерных районах хромосом.

Регуляция длин теломер с участием теломерной РНК

Долгое время было принято считать, что теломеры транскрипционно неактивны, однако в 2007 г. было обнаружено, что РНК-полимераза II транскрибирует теломерные повторы млекопитающих и синтезирует теломерную РНК, или TERRA [3]. Интересно, что у человека транскрипция TERRA может идти со всех теломер, тогда как у мышей она происходит лишь в двух хромосомах [110], что свидетельствует о видоспецифичности данного процесса.

Синтез TERRA происходит с промоторов, находящихся в субтеломерном районе, в направлении к концу хромосомы [111]. В результате TERRA состоит из участка, комплементарного субтеломерной последовательности на хромосоме, с которой осуществляется синтез, и тандемных UUAGGG-повторов, комплементарных теломерной ДНК на 5'-конце хромосомы [3, 112]. При этом число UUAGGG-повторов и, соответственно, длина теломерной РНК значительно варьируют. Поскольку полимеразы не могут полностью транскрибировать область теломерных повторов, то длина UUAGGG-последовательностей в TERRA, как правило, не превышает 400 оснований [113].

В регуляции синтеза TERRA большое значение имеют эпигенетические модификации, в частности метилирование ДНК и модификации гистоновых белков. Уровень метилирования в CpG-островках промоторов TERRA устанавливается и поддерживается метилтрансферазами DNMT3b и DNMT1. Высокое содержание 5mC подавляет способность РНК-полимеразы II связываться с сайтами старта транскрипции TERRA [111]. Негативное влияние на экспрессию TERRA также оказывает триметилирование гистона H3K9 и связывание белка HP1α [114].

TERRA принимает активное участие в процессах регуляции гомеостаза теломер и поддержании их функций [3, 112]. Впервые влияние транскрипции теломер на их длину было показано еще задолго до открытия TERRA в опытах на дрожжах *Saccharomyces cerevisiae* [115]. Позднее было установлено, что именно TERRA способна влиять на длину теломер [116]. Существует несколько механизмов регуляции длины теломер с участием TERRA.

TERRA способна подавлять активность теломеразы *in vitro*. UUAGGG-повторы TERRA комплементарны последовательности РНК-компонента (TERC) теломеразы, могут связываться с ним и полностью блокировать работу теломеразного комплекса [117]. Предотвращать такое ингибирование теломеразы способны TERRA-связывающие белки, такие как hnRNPA1 [118].

У дрожжей *S. cerevisiae* с коротких теломер транскрипция TERRA идет активнее, чем с длинных. Такие TERRA своими UUAGGG-повторами взаимодействуют с РНК-компонентами теломеразы, а субтеломерной частью связываются с теломерами, с которых транскрибировались [119]. Таким образом, TERRA может участвовать в переносе теломеразы на короткие теломеры, в результате чего после диссоциации TERRA и снятия блока с теломеразного комплекса может происходить их направленное увеличение [119].

TERRA также может комплементарно взаимодействовать с С-богатой нитью теломер и образовывать R-петли — гибридные структуры ДНК и РНК [120]. У дрожжей наличие R-петель приводит к более позднему старению клеток даже при отсутствии теломеразной активности [121]. Наличие R-петель повышает частоту рекомбинации теломерных последовательностей и, тем самым, приводит к ALT-зависимому увеличению теломер [122, 123].

Таким образом, TERRA может участвовать в нескольких механизмах регуляции длин теломер. С одной стороны, TERRA блокирует активность теломеразы, но при этом может способствовать транспорту теломеразного комплекса на определенные теломерные последовательности. С другой стороны, TERRA служит позитивным регулятором длины теломер за счет образования R-петель с теломерными последовательностями ДНК и активации пути ALT.

Эпигенетическая регуляция длин теломер

Нуклеосомы в теломерных участках хромосом имеют в своем составе модифицированные гистоны, характерные для гетерохроматина — триметилированные по лизину гистоны H3 (H3K9) и H4 (H4K20) [124]. Модифицирование осуществляется гистон-метилтрансферазами семейства SUV, которые поддерживают триметилирование гистонов как в теломерном, так и прицентромерном хроматине [124]. В теломерах млекопитающих также обнаружены белки HP1 (heterochromatin protein 1 — белок гетерохроматина 1). Они имеют родство к триметилированному H3K9 и способствуют большей компактизации хроматина [125]. Гистоны H3 и H4 в теломерных районах хромосом характеризуются низким уровнем ацетилирования — маркера активного хроматина [126].

Нарушения модификаций гистонов в теломерных участках приводят к потере контроля регуляции длины теломер [124]. При отсутствии гистон-метилтрансфераз семейства SUV и, соответственно, снижении триметилирования H3K9 и H4K20 происходит аномальное удлинение

теломер [124, 125]. Эпигенетические модификации гистонов, характерные для гетерохроматина, с одной стороны, могут влиять на способность белков комплекса шелтерин TRF1 и POT1 регулировать активность теломеразы [127, 128] и на способность белка TRF2 регулировать рекомбинацию теломер [129], а с другой — сам комплекс белков шелтерин может участвовать в регуляции эпигенетического статуса теломер. В частности, TRF1 опосредованно, а TIN2 напрямую способны связываться с HP1 [130, 131].

Другой эпигенетический механизм регуляции длины теломер — метилирование ДНК. Метилирование ДНК — важный механизм тонкой регуляции многих процессов, происходящих в клетке. Оно осуществляется посредством ферментативной активности ДНК-метилтрансфераз (DNMT), которые присоединяют метильные группы к остаткам цитозина в составе GC-динуклеотидов. Метилирование обычно приводит к репрессии транскрипции ДНК. Хотя теломерная ДНК и не содержит GC-динуклеотидов и не может быть репрессирована метилированием, регуляция ее длины может осуществляться путем изменения эпигенетического статуса других участков хромосом, с которых синтезируются РНК и белки, взаимодействующие с теломерами [132, 133]. Так, метилирование субтеломерных районов хромосом, содержащих промоторы теломерной РНК, ингибирует синтез TERRA [111, 134–136] и, таким образом, опосредованно влияет на длину теломер и/или активность теломеразы. Предположительно, инактивация гена *DNMT* инициирует увеличение длины теломер при помощи механизма ALT [137].

Таким образом, эпигенетические модификации теломерных и субтеломерных участков хромосом тесно связаны с регуляцией длины теломер. Уровень 5-метилцитозина в GC-динуклеотидах субтеломерных участков хромосом, как напрямую, так и опосредованно, через запуск транскрипции TERRA, выступает важным регулятором рекомбинации теломерных последовательностей, то есть механизма ALT. Эпигенетические модификации гистонов также могут выступать в качестве регулятора длины теломер за счет влияния на активность теломеразы через белки комплекса шелтерин.

ИЗМЕНЕНИЯ ДЛИНЫ ТЕЛОМЕР В ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕЛОВЕКА И ВЛИЯНИЕ НА НЕЕ ЭНДО- И ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

Длина теломер в мужских и женских гаметах

Длина теломер достаточно хорошо изучена в соматических клетках человека [5, 61, 138–140]. Меньше известно о длине теломер в половых клетках, хотя именно эта проблема считается крайне важной в свете ассоциации длин теломер и нарушений репродукции [141–144]. Так, исследований длин теломер в ооцитах немного, и в большинстве из них были использованы клетки,

полученные при применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [52, 142, 145]. Длина теломер в ооцитах человека характеризуется наименьшими размерами среди всех клеток организма [67, 95, 98], при этом установлена тенденция к их уменьшению с увеличением возраста женщины [143, 146, 147]. При этом в соматических клетках женщин длина теломер больше, чем у мужчин [148–151]. Относительно длин теломер в половых клетках мужчин ситуация обратная: в сперматозоидах длина теломер самая высокая среди всех клеток организма [152, 153], и в дополнение к этому наблюдается тенденция к увеличению теломер в сперматозоидах мужчин с увеличением их возраста [52, 154–158]. Данные о различиях по длине теломер в мужских и женских половых клетках были подтверждены в исследовании на зиготах человека: в хромосомах, унаследованных из спермия, длина теломер была выше, чем в хромосомах, унаследованных из ооцита [56]. Таким образом, у человека наблюдается удивительный половой диморфизм по длине теломер, как в соматических, так и в половых клетках.

Длина теломер — важный параметр не только собственно половых клеток, но и клеток, осуществляющих обеспечение их жизнедеятельности. Так, важным биомаркером состояния ооцитов может служить длина теломер в клетках фолликулярного эпителия, таких как клетки кумулюса. Клетки кумулюса — это гранулезные клетки, которые прилегают к ооциту и формируют с ним ооцит-кумуляный комплекс [159]. Клетки кумулюса за счет образования трансзональных цитоплазматических выступов, способных проникать через блестящую оболочку ооцита, обеспечивают его питание, защиту и множество других функций. Показано, что в кумулюсе активна теломераза, обеспечивающая поддержание длины теломер [160]. При изучении в рамках вспомогательных репродуктивных технологий различных характеристик доимплантационных эмбрионов, отражающих их качество, было установлено, что теломеры были значительно короче в клетках кумулюса, окружающих ооциты, из которых после оплодотворения развились эмбрионы низкого качества, по сравнению с эмбрионами высокого качества [161]. Таким образом, длина теломер в клетках кумулюса потенциально может служить дополнительным критерием для оценки качественных ооцитов. Следует учитывать, что после получения ооцит-кумуляных комплексов при стимуляции суперовуляции, ооцит очищают от клеток кумулюса, которые не используются при дальнейшей процедуре. Именно это дает возможность проводить их изучение без ущерба для процедуры экстракорпорального оплодотворения.

Роль эндо- и экзогенных воздействий в пренатальном периоде в детерминации длины теломер у новорожденных

Длина теломер новорожденных зависит от ряда факторов, таких как наследственность, пол и средовые воздействия. С одной стороны, длина теломерных

последовательностей — наследуемый признак [162, 163], что было показано на амниоцитах в пренатальный период развития [164], а также на лимфоцитах периферической крови моно- и dizиготных близнецов [165–167] и фибробластах [164] в постнатальном периоде. С другой стороны, установлены отличия в длине теломер в зависимости от пола новорожденного. У новорожденных девочек теломеры в лимфоцитах периферической крови длиннее, чем у новорожденных мальчиков [168], что предположительно связано с гормональными отличиями пренатального развития плодов разного пола. Подтверждение этому факту было получено в исследовании по измерению длин теломер в лимфоцитах взрослых однополых и разнополых близнецов. Так, теломеры у близнецов-девочек оказались длиннее, чем у близнецов-мальчиков. Длина теломер у разнополых близнецов не различалась [169]. Влияние гормонов на длину теломер связывают, прежде всего, с воздействием эстрогена, так как он способен повышать активность теломеразы, в том числе благодаря повышению экспрессии *TERT* [170]. Половые гормоны транспортируются как через эмбриональные оболочки, так и через мембраны клеток. Однополые близнецы женского пола в период внутриутробного развития могут дополнительно усиливать эстрогеновый фон, тогда как у разнополых близнецов подобный эффект отсутствует. Аналогично, повышенный уровень эстрогена у матери во время беременности связан с увеличенной длиной теломер у ребенка в первые месяцы после рождения [171].

В исследовании на 700 образцах пуповинной крови и плаценты показана связь между уменьшением длины теломер у плода и высоким индексом массы тела матери [172]. Повышенная концентрация витаминов D и B₁₂ в крови матери, напротив, ассоциирована с удлинением теломер плода [173–175].

Одними из довольно распространенных веществ, используемых в быту, являются фторорганические соединения, среди которых распространены пер- и полифторалкилы (*per/poly-fluoroalkyl substances* — PFAS). PFAS входят в состав антипригарного покрытия посуды, пищевых упаковок, одежды, применяются в авиационной промышленности. При этом PFAS обладают свойством накапливаться в организме [176]. Высокие концентрации PFAS в крови матери были связаны с укорочением теломер у новорожденных в весенний период [177]. PFAS, предположительно, влияет на длину теломер через нарушение работы митохондрий и накопление активных форм кислорода [178]. Сезонное влияние PFAS на длину теломер у новорожденных, вероятно, связано с тем, что у родившихся весной заключительные месяцы внутриутробного развития (зима и начало весны) проходят в период снижения уровня витамина D в крови у матери [179]. Так как витамин D участвует в защите от окислительного стресса и подавлении воспалительных процессов, то у родившихся весной не происходит компенсации негативного влияния PFAS, в отличие от детей, родившихся в другие времена года.

Важным фактором, влияющим на длину теломер новорожденных, становится психоэмоциональный стресс матери во время беременности. Стресс оценивается с помощью специального стандартизованного показателя PSS (*Perceived Stress Scale* — шкала воспринимаемого стресса), суммирующего результат анкетирования по 14 вопросам [180]. Данный метод позволяет эффективно оценивать степень полученного психоэмоционального стресса, что было подтверждено с помощью метаанализа [181]. Высокий уровень стресса у матери во время беременности ассоциирован с уменьшенной длиной теломер у ребенка, что было показано как на клетках из пуповинной крови новорожденных [182, 183], так и на клетках буккального эпителия детей 3–5 лет [184].

К укорочению теломер плода может приводить гестационный сахарный диабет у матери [185]. Негативное воздействие на теломеры связано с окислительным стрессом при гестационном сахарном диабете, что выражено повышением уровня продуктов перекисного окисления липидов при одновременном снижении активности супероксиддисмутаза [186] и антиоксидантов [187].

В качестве факторов, связанных с длиной теломер в период пренатального развития, могут выступать эпигенетические модификации ДНК. Так, в исследовании на клетках цитотрофобласта хориона обнаружено достоверное увеличение длины теломер в хроматидах, обогащенных 5-гидроксиметилцитозином, что, вероятно, связано с участием данной модификации ДНК в зависимом от рекомбинации механизме удлинения теломер [57].

Важно отметить, что изменения длины теломер, возникшие в пренатальном периоде развития, могут сохраняться на последующих этапах онтогенеза [188].

Негативные и протективные воздействия на длину теломер в постнатальный период развития

В соматических клетках, в которых отсутствует теломеразная активность, длина теломер сокращается с каждым циклом репликации ДНК [5, 61]. Окислительный стресс, вызванный неблагоприятными внешними воздействиями, может приводить к укорочению теломер [189]. С возрастом наблюдается накопительный эффект негативных воздействий, что вызывает сокращение длины теломер во всех тканях организма [61, 190].

При психоэмоциональном стрессе и, особенно, при депрессивных состояниях, длина теломер сокращается [191, 192]. При этом умеренные физические нагрузки снижают негативное воздействие психологического стресса на длину теломер [193]. Ожирение, курение, потребление алкоголя также приводят к укорочению теломер [194–196].

Укорочение теломер может происходить в результате воздействия ультрафиолетового и ионизирующего излучения [197, 198]. В ряде исследований обнаружено, что люди, участвовавшие в ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС и испытаниях атомных бомб, а также пережившие атомную бомбардировку, имеют укороченные

теломеры в лимфоцитах периферической крови, по сравнению с людьми, которые не подвергались ионизирующему излучению [199–201].

Высокий уровень ферритина в сыворотке крови приводит к сокращению теломер [202]. Свинец и кадмий так же негативно влияют на длину теломер, что было показано в исследованиях на культурах клеток человека [203] и лимфоцитах периферической крови [204]. Высокий уровень свинца в организме и укорочение теломер зафиксированы у рабочих заводов по производству свинца и аккумуляторов [205, 206]. В целом, большая часть населения напрямую не подвергается воздействию данных металлов. Однако в связи с переходом на возобновляемые источники энергии, электромобили и с увеличением числа портативных электронных устройств количество тяжелых металлов в окружающей среде и отходов, связанных с их добычей и неправильной утилизацией, будет только расти.

Укороченные теломеры и повышенный уровень метилирования ДНК обнаружены у рабочих в месторождениях с открытой добычей угля [207]. Угольная пыль, попадающая в дыхательные пути рабочих, представляет собой смесь неорганических соединений и ароматических углеводородов, многие из которых обладают мутагенным и канцерогенным эффектами. Длительное воздействие угольной пыли может напрямую вызывать укорочение теломер, так как способствует образованию разрывов ДНК, что было выявлено методом ДНК-комет и микроядерным тестом [208]. Металлы, ароматические углеводороды и другие соединения, входящие в состав угольной пыли, могут повышать уровень окислительного стресса и нарушать процесс метилирования ДНК, тем самым приводя к уменьшению длины теломер [207].

В качестве регуляторов длины теломер может выступать такой биологический фактор, как микрофлора кишечника. Стоит отметить, что состав микробиома изменяется с возрастом [209], а в результате связанного с возрастом дисбиоза может быть повышена проницаемость стенки кишечника и вызвано системное воспаление [210]. При этом важно не только разнообразие микробиома, но и его состав. Так, у детей 6–9 лет выявлена зависимость между наличием нескольких видов микроорганизмов (*Lachnoclostridium phocaeense*, *Ruminococcus torques*, род *Lachnospiraceae*) и уменьшенной длиной теломер в лимфоцитах периферической крови [211]. Другим биологическим фактором, влияющим на теломеры, могут быть вирусы. На протяжении трехлетнего интервала наблюдения у носителей цитомегаловируса, вируса герпеса человека 6-го типа (HHV-6) и вируса простого герпеса (HSV) отмечена уменьшенная длина теломер в лимфоцитах, по сравнению с неносителями [212]. Один из путей воздействия цитомегаловируса на длину теломер может заключаться в регуляции работы эндокринной системы. Цитомегаловирус может инфицировать клетки коры надпочечников, вызывать повышение синтеза стероидных

гормонов [213], тем самым снижая теломеразную активность в CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитах [214]. Механизм влияния вирусов HHV-6 и HSV на длину теломер неизвестен и требует дальнейшего изучения.

Однако некоторые вещества могут защищать теломеры от укорочения и/или способствовать их удлинению. Например, повышенное потребление селена [215] и меди [216] с пищей ассоциировано с увеличенной длиной теломер. Производные витамина С [217], витамины В₉ и В₁₂ [218, 219], витамин D [220], природные антиоксиданты [221] так же связаны с увеличением длины теломерных последовательностей.

Таким образом, длина теломер, подвергаясь в течение жизни человека разнонаправленному действию эндо- и экзогенных факторов, находится в состоянии динамического равновесия. Смещение такого равновесия в результате усиления влияния одного или нескольких факторов может привести к изменению длины теломер как в сторону уменьшения, так и увеличения, тем самым изменив закономерные онтогенетические изменения.

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА НА ДЛИНУ ТЕЛОМЕР

Несмотря на различие в пролиферативном статусе клеток и разнообразии воздействий факторов внешней среды, их эффект, в большинстве случаев, опосредован нарушением баланса молекул активного кислорода, вызывающих окислительный стресс, что приводит, в свою очередь, к изменению длины теломер (рис. 2).

Так, возможными механизмами воздействия гестационного психоэмоционального стресса на длину теломер плода может быть усиление воспалительных процессов у матери [222, 223], а также повышение уровня гормонов кортизола и катехоламинов, обладающих провоспалительной и проокислительной активностью [224]. Повышенный индекс массы тела перед беременностью вызывает повышение уровня маркера воспаления — С-реактивного белка у новорожденных [225]. В постнатальном периоде онтогенеза ожирение, курение, потребление алкоголя, а также состояние психоэмоционального стресса вызывают усиление воспалительных процессов в организме и повышение уровня активных форм кислорода [192, 194–196]. Соединения железа могут выступать катализаторами реакций образования гидроксильных радикалов [226], кадмий нарушает работу системы репарации ДНК и снижает устойчивость генома к воздействию активных форм кислорода [227], свинец повышает уровень активных форм кислорода в клетке [206]. Ультрафиолетовое и ионизирующее излучение не только напрямую воздействуют на ДНК [228], но и вызывают образование активных форм кислорода в клетке [229].

Ряд веществ, наоборот, повышают антиоксидантную защиту клетки. Аскорбат-2-О-фосфат, одно из производных



Рис. 2. Протективные и негативные факторы, влияющие на длину теломер человека посредством изменения уровня активных форм кислорода (reactive oxygen species — ROS)

Fig. 2. Protective and negative factors affecting human telomere length through changes in the level of reactive oxygen species (ROS)

витамина С, нейтрализует активные формы кислорода, а также замедляет снижение активности теломеразы в стареющих клетках *in vitro* [217]. Катехины зеленого чая могут способствовать увеличению длины теломер посредством повышения экспрессии *TERT* и восстановления теломеразной активности [221]. Селен входит в состав селенопротеинов, большинство из которых обладают оксидоредуктазной активностью [230]. Медь обладает способностью менять степень окисления и поэтому является важным компонентом супероксиддисмутаза — ферментов, нейтрализующих активные формы кислорода [231, 232]. Витамины В₉ и В₁₂ снижают образование гомоцистеина — провоспалительного фактора [218, 219]. Витамин D снижает уровень С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-2 (IL-2) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) [220]. Таким образом, перечисленные факторы могут не напрямую, а опосредованно влиять на длину теломер, путем снижения окислительного стресса, повышения теломеразной активности и снижения уровня воспаления.

Умеренная физическая нагрузка способствует увеличению активности теломеразы как у модельных объектов [233], так и у человека [234], что было выявлено в ряде исследований и подтверждено метаанализом [235]. Физическая активность также улучшает физиологическое состояние, усиливает эндогенную антиоксидантную защиту [236]. Важно отметить, что физическая активность сама по себе является фактором стресса, поэтому только умеренная физическая нагрузка дает благоприятный эффект через состояние «эустресса», тогда как экстремальные физические нагрузки могут вызывать обратную реакцию [237].

Таким образом, вероятный механизм воздействия на длину теломер многочисленных экзогенных факторов — это изменение уровня активных форм кислорода. На данный момент описано несколько моделей влияния окислительного стресса на длину теломерных последовательностей. Теломерные повторы содержат большое количество гуанина — по 3 основания в каждом шестинуклеотидном повторе. Согласно одной из моделей, в результате действия активных форм кислорода гуанин окисляется до 8-оксогуанина, который нарушает связь белков комплекса шелтерин с теломерными повторами. При высоком уровне окислительного стресса комплексы шелтерин покидают протяженные участки теломерных повторов, а нуклеазы начинают распознавать и разрезать теломерные последовательности, модифицированные 8-оксогуанином [238, 239]. Комплексы белков шелтерин не только укладывают теломеры в *t*-петлю, но и блокируют пути сигналинга повреждений ДНК. Таким образом, при потере шелтерина активируется каскад сигналов о повреждении ДНК, что запускает апоптоз либо остановку клеточного цикла [240].

Согласно другой модели, активные формы кислорода, особенно гидроксильные радикалы, приводят к одонитевым разрывам ДНК. Такие разрывы появляются либо при непосредственном воздействии активных форм кислорода, либо при репарации окисленных оснований. Однако восстановление одонитевых разрывов в теломерной ДНК происходит медленно и малоэффективно по сравнению с другими участками генома [241]. Основной причиной этого может быть компонент комплекса шелтерин — белок TRF2. Он блокирует взаимодействие

ферментов системы репарации с теломерной ДНК [242], блокирует активацию киназы АТМ в ответ на повреждение ДНК [243], взаимодействует с полимеразой β , которая негативно влияет на процесс репарации [244]. Один из примеров влияния окислительного стресса и работы системы репарации на длину теломер — синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия), который характеризуется иммунодефицитом, преждевременным старением, дегенерацией мозжечка. Причинами заболевания становятся мутации в гене киназы АТМ, которая отвечает за запуск ответа на разрывы ДНК и поддержание целостности генома [245]. Из-за нарушения работы системы репарации ДНК клетки пациентов с синдромом Луи-Бар чувствительны к окислительному стрессу, что способствует у них резкому уменьшению теломер [245].

Третий механизм влияния окислительного стресса на длину теломер — регуляция транспорта каталитической субъединицы теломеразы (TERT) из ядра. Белок TERT содержит сигнал ядерного экспорта (nucleus export signal — NES) на С-терминальном участке [246] и сигналы митохондриальной локализации на N-терминальном участке [247]. При повышении уровня активных форм кислорода TERT транспортируется в митохондрии [247], где осуществляет защиту митохондриальной ДНК (мтДНК) от активных форм кислорода и снижает их производство самой митохондрией [248]. TERT как обратная транскриптаза в митохондриях может взаимодействовать с различными мтРНК — например тРНК митохондрий, РНК-компонентом RMRP комплекса, 5.8S рРНК [249, 250]. Однако сам механизм защиты мтДНК и снижения уровня активных форм кислорода в митохондриях остается невыясненным. Важно отметить, что при цитоплазматической или митохондриальной локализации TERT теломераза перестает выполнять функцию по увеличению длин теломер, так как для этого нужна ядерная локализация всех субъединиц комплекса [246]. При этом процесс экспорта TERT из ядра обратим: при снижении окислительного стресса TERT снова может транспортироваться в ядро [251].

Воздействию активных форм кислорода могут подвергаться и теломерные РНК (TERRA). TERRA чувствительна к окислительному стрессу, так как содержит большое количество гуанина, который является потенциальной мишенью, для окисления [252]. Более того, окисленный гуанин имеет меньшее сродство к цитозину и большее к аденину, чем немодифицированный гуанин [253]. Это может негативно влиять на связывание TERRA с теломерными последовательностями ДНК, а также снижать стабильность R-петель, что служит важным условием для прохождения альтернативного удлинения теломер [253].

Окислительный стресс зачастую связан с повышением уровня провоспалительных цитокинов [254], которые также могут влиять на длину теломер. Так, один из провоспалительных цитокинов — TNF- α — снижает экспрессию TERT и приводит к подавлению активности теломеразы [255] — основного пути поддержания и увеличения длин теломер.

Таким образом, изменение уровня активных форм кислорода — основной механизм воздействия различных факторов внешней среды на длину теломер. При этом активные формы кислорода оказывают комплексное воздействие на длину теломер как напрямую с образованием окисленных форм гуанина, так и опосредованно через образование односторонних разрывов в ДНК, снижение теломеразной активности и подавление ALT.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Теломеры — одни из самых динамичных компонентов генома человека. С одной стороны, в ходе онтогенеза их длина уменьшается. Это неминуемо происходит в ходе клеточных делений из-за концевой недорепликации ДНК [4, 5, 10, 62] и/или вследствие разрушения теломер из-за негативного воздействия множества внешних факторов, в основном опосредованного повышенным содержанием активных форм кислорода [256, 257]. С другой стороны, длина теломер поддерживается в ходе передачи наследственной информации в ряду поколений, преимущественно в половых клетках и раннем эмбриогенезе, за счет работы теломеразы или альтернативных механизмов удлинения, основанных на негомологичной рекомбинации теломерных последовательностей [99, 100]. Таким образом, длина теломер находится в постоянном динамическом равновесии. Соблюдение этого равновесия крайне важно, так как его нарушение может повлечь за собой критическое уменьшение длины теломер и, как следствие, изменение жизненного потенциала клетки. В свете этого важно понимание не только механизмов воздействия негативных факторов, но и способов минимизирования или нейтрализации их влияния. Возможно, это понимание позволит приблизиться к разработке лечебных и профилактических мер как минимум для сохранения, а как максимум для доброкачественного увеличения длины теломер.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.А. Пендина, О.А. Ефимова — разработка концепции и дизайна статьи; М.И. Крапивин, Я.М. Сагурова, А.В. Тихонов, О.А. Ефимова — поиск и анализ литературы; М.И. Крапивин, Я.М. Сагурова, А.А. Пендина — подготовка первоначальной версии статьи; М.И. Крапивин, Я.М. Сагурова, А.В. Тихонов — подготовка иллюстративного материала; О.А. Ефимова, А.А. Пендина — доработка, исправление и контроль научного содержания.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 18-75-10046).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Author

contributions: A.A. Pendina, O.A. Efimova — conception and study design; M.I. Krapivin, Ya.M. Sagurova, A.V. Tikhonov, O.A. Efimova — search and analysis of literature; M.I. Krapivin, Ya.M. Sagurova, A.A. Pendina — original draft preparation; M.I. Krapivin, Ya.M. Sagurova, A.V. Tikhonov — preparation of illustrative material; O.A. Efimova, A.A. Pendina — critical revision for important intellectual content, editing, and supervision.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 18-75-10046).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Moyzis R.K., Buckingham J.M., Cram L.S., et al. A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)_n, present at the telomeres of human chromosomes // *PNAS USA*. 1988. Vol. 85, No. 18. P. 6622–6626. DOI: 10.1073/pnas.85.18.6622
- De Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres // *Genes and Development*. 2005. Vol. 19, No. 18. P. 2100–2110. DOI: 10.1101/gad.1346005
- Azzalin C.M., Reichenbach P., Khoriauli L., et al. Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends // *Science*. 2007. Vol. 318, No. 5851. P. 798–801. DOI: 10.1126/science.1147182
- Watson J.D. Origin of concatemeric T7DNA // *Nature New Biol*. 1972. Vol. 239, No. 94. P. 197–201. DOI: 10.1038/newbio239197a0
- Harley C.B., Futcher A.B., Greider C.W. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts // *Nature*. 1990. Vol. 345, No. 6274. P. 458–460. DOI: 10.1038/345458a0
- Vicencio J.M., Galluzzi L., Tajeddine N., et al. Senescence, apoptosis or autophagy? // *Gerontology*. 2008. Vol. 54, No. 2. P. 92–99. DOI: 10.1159/000129697
- McClintock B. The behavior in successive nuclear divisions of a chromosome broken at meiosis // *PNAS USA*. 1939. Vol. 25, No. 8. P. 405. DOI: 10.1073/pnas.25.8.405
- Muller H.J. The remaking of chromosomes // *Collecting Net*. 1938. Vol. 13. P. 181–198.
- Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains // *Exp Cell Res*. 1961. Vol. 25, No. 3. P. 585–621. DOI: 10.1016/0014-4827(61)90192-6
- Olovnikov A.M. A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon // *J Theor Biol*. 1973. Vol. 41, No. 1. P. 181–190. DOI: 10.1016/0022-5193(73)90198-7
- Szostak J.W., Blackburn E.H. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors // *Cell*. 1982. Vol. 29, No. 1. P. 245–255. DOI: 10.1016/0092-8674(82)90109-X
- Lundblad V. DNA ends: maintenance of chromosome termini versus repair of double strand breaks // *Mutat Res / Fundam Mol Mech Mutagen*. 2000. Vol. 451, No. 1–2. P. 227–240. DOI: 10.1016/S0027-5107(00)00052-X
- Rhodes D., Fairall L., Simonsson T., et al. Telomere architecture // *EMBO Rep*. 2002. Vol. 3, No. 12. P. 1139–1145. DOI: 10.1093/embo-reports/kvf246
- O'Sullivan R.J., Karlseder J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010. Vol. 11, No. 3. P. 171–181. DOI: 10.1038/nrm2848
- Griffith J.D., Comeau L., Rosenfield S., et al. Mammalian telomeres end in a large duplex loop // *Cell*. 1999. Vol. 97, No. 4. P. 503–514. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80760-6
- Muñoz-Jordán J.L., Cross G.A., de Lange T., Griffith J.D. T-loops at trypanosome telomeres // *EMBO J*. 2001. Vol. 20, No. 3. P. 579–588. DOI: 10.1093/emboj/20.3.579
- Timashev L.A., De Lange T. Characterization of t-loop formation by TRF2 // *Nucleus*. 2020. Vol. 11, No. 1. P. 164–177. DOI: 10.1080/19491034.2020.1783782
- Parkinson G.N., Lee M.P.H., Neidle S. Crystal structure of parallel quadruplexes from human telomeric DNA // *Nature*. 2002. Vol. 417, No. 6891. P. 876–880. DOI: 10.1038/nature755
- Xu Y. Chemistry in human telomere biology: structure, function and targeting of telomere DNA/RNA // *Chem Soc Rev*. 2011. Vol. 40, No. 5. P. 2719–2740. DOI: 10.1039/C0CS00134A
- Spiegel J., Adhikari S., Balasubramanian S. The structure and function of DNA G-quadruplexes // *Trends Chem*. 2020. Vol. 2, No. 2. P. 123–136. DOI: 10.1016/j.trechm.2019.07.002
- Xu Y., Sato H., Sannohe Y., et al. Stable lariat formation based on a G-quadruplex scaffold // *J Am Chem Soc*. 2008. Vol. 130, No. 49. P. 16470–16471. DOI: 10.1021/ja806535j
- Dejardin J., Kingston R.E. Purification of proteins associated with specific genomic loci // *Cell*. 2009. Vol. 136, No. 1. P. 175–186. DOI: 10.1016/j.cell.2008.11.045
- Bailey S.M., Meyne J., Chen D.J., et al. DNA double-strand break repair proteins are required to cap the ends of mammalian chromosomes // *PNAS*. 1999. Vol. 96, No. 26. P. 14899–14904. DOI: 10.1073/pnas.96.26.14899
- Doksani Y. The response to DNA damage at telomeric repeats and its consequences for telomere function // *Genes*. 2019. Vol. 10, No. 4. P. 318. DOI: 10.3390/genes10040318
- Dechat T., Gajewski A., Korbei B., et al. LAP2alpha and BAF transiently localize to telomeres and specific regions on chromatin during nuclear assembly // *J Cell Sci*. 2004. Vol. 117, No. 25. P. 6117–6128. DOI: 10.1242/jcs.01529
- Blasco M.A. The epigenetic regulation of mammalian telomeres // *Nat Rev Genet*. 2007. Vol. 8, No. 4. P. 299–309. DOI: 10.1038/nrg2047

27. Zhong Z., Shiue L., Kaplan S., de Lange T. A mammalian factor that binds telomeric TTAGGG repeats *in vitro* // *Mol Cell Biol*. 1992. Vol. 12, No. 11. P. 4834–4843. DOI: 10.1128/mcb.12.11.4834-4843.1992
28. Bianchi A., Smith S., Chong L., et al. TRF1 is a dimer and bends telomeric DNA // *EMBO J*. 1997. Vol. 16, No. 7. P. 1785–1794. DOI: 10.1093/emboj/16.7.1785
29. Bilaud T., Brun C., Ancelin K., et al. Telomeric localization of TRF2, a novel human telobox protein // *Nat Genet*. 1997. Vol. 17, No. 2. P. 236–239. DOI: 10.1038/ng1097-236
30. Broccoli D., Smogorzewska A., Chong L., de Lange T. Human telomeres contain two distinct Myb-related proteins, TRF1 and TRF2 // *Nat Genet*. 1997. Vol. 17, No. 2. P. 231–235. DOI: 10.1038/ng1097-231
31. Fairall L., Chapman L., Moss H., et al. Structure of the TRFH dimerization domain of the human telomeric proteins TRF1 and TRF2 // *Mol Cell*. 2001. Vol. 8, No. 2. P. 351–361. DOI: 10.1016/S1097-2765(01)00321-5
32. Court R., Chapman L., Fairall L., Rhobes D. How the human telomeric proteins TRF1 and TRF2 recognize telomeric DNA: a view from high-resolution crystal structures // *EMBO Rep*. 2005. Vol. 6, No. 1. P. 39–45. DOI: 10.1038/sj.embor.7400314
33. Baumann P., Cech T.R. Pot1, the putative telomere end-binding protein in fission yeast and humans // *Science*. 2001. Vol. 292, No. 5519. P. 1171–1175. DOI: 10.1126/science.1060036
34. Lei M., Podell E.R., Cech T.R. Structure of human POT1 bound to telomeric single-stranded DNA provides a model for chromosome end-protection // *Nat Struct Mol Biol*. 2004. Vol. 11, No. 12. P. 1223–1229. DOI: 10.1038/nsmb867
35. O'Connor M.S., Safari A., Xin H., et al. A critical role for TPP1 and TIN2 interaction in high-order telomeric complex assembly // *PNAS*. 2006. Vol. 103, No. 32. P. 11874–11879. DOI: 10.1073/pnas.0605303103
36. Zhao Y., Hoshiyama H., Shay J.W., Wright W.E. Quantitative telomeric overhang determination using a double-strand specific nuclease // *Nucleic Acids Res*. 2008. Vol. 36, No. 3. P. e14. DOI: 10.1093/nar/gkm1063
37. Zhdanova N.S., Minina J.M., Rubtsov N.B. Mammalian telomere biology // *Mol Biol*. 2012. Vol. 46, No. 4. P. 481–495. DOI: 10.1134/S0026893312040152
38. Longhese M.P. DNA damage response at functional and dysfunctional telomeres // *Genes and Development*. 2008. Vol. 22, No. 2. P. 125–140. DOI: 10.1101/gad.1626908
39. Muñoz-Espín D., Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014. Vol. 15, No. 7. P. 482–496. DOI: 10.1038/nrm3823
40. Kimura M., Stone R.C., Hunt S.C., et al. Measurement of telomere length by the Southern blot analysis of terminal restriction fragment lengths // *Nat Protoc*. 2010. Vol. 5, No. 9. P. 1596–1607. DOI: 10.1038/nprot.2010.124
41. Aubert G., Hills M., Lansdorp P. Telomere Length Measurement caveats and a critical assessment of the available technologies and tools // *Mutat Res / Fundam Mol Mech Mutagen*. 2012. Vol. 730, No. 1–2. P. 59–67. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.04.003
42. Coleman J., Baird D.M., Royle N.J. The plasticity of human telomeres demonstrated by a hypervariable telomere repeat array that is located on some copies of 16p and 16q // *Hum Mol Genet*. 1999. Vol. 8, No. 9. P. 1637–1646. DOI: 10.1093/hmg/8.9.1637
43. Bryant J.E., Hutchings K.G., Moyzis R.K., Griffith J.K. Measurement of telomeric DNA content in human tissues // *Biotechniques*. 1997. Vol. 23, No. 3. P. 476–478. DOI: 10.2144/97233st05
44. Cawthon R.M. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method // *Nucleic Acids Res*. 2009. Vol. 37, No. 3. P. e21. DOI: 10.1093/nar/gkn1027
45. Vasilishina A.A., Kropotov A., Spivak I., et al. Relative Human Telomere Length Quantification by Real-Time PCR. In: M. Demaria, editor. *Cellular Senescence. Methods in Molecular Biology*. New York: Humana Press, 2019. Vol. 1986. P. 39–44. DOI: 10.1007/978-1-4939-8931-7_5
46. Ozturk S., Sozen B., Demir N. Telomere length and telomerase activity during oocyte maturation and early embryo development in mammalian species // *Mol Hum Reprod*. 2013. Vol. 20, No. 1. P. 15–30. DOI: 10.1093/molehr/gat055
47. Baird D.M., Rowson J., Wynford-Thomas D., Kipling D. Extensive allelic variation and ultrashort telomeres in senescent human cells // *Nat Genet*. 2003. Vol. 33, No. 2. P. 203–207. DOI: 10.1038/ng1084
48. Montpetit A.J., Alhareeri A.A., Montpetit M., et al. Telomere length: a review of methods for measurement // *Nurs Res*. 2014. Vol. 63, No. 4. P. 289–299. DOI: 10.1097/NNR.000000000000037
49. Zijlmans J.M.J.M., Martens U.M., Poon S.S.S., et al. Telomeres in the mouse have large inter-chromosomal variations in the number of T2AG3 repeats // *PNAS*. 1997. Vol. 94, No. 14. P. 7423–7428. DOI: 10.1073/pnas.94.14.7423
50. Poon S.S.S., Martens U.M., Ward R.K., Lansdorp P.M. Telomere length measurements using digital fluorescence microscopy // *Cytometry*. 1999. Vol. 36, No. 4. P. 267–278. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0320(19990801)36:4<267::AID-CYTO1>3.0.CO;2-O
51. Turner S., Wong H.P., Rai J., Hartshorne G.M. Telomere lengths in human oocytes, cleavage stage embryos and blastocysts // *Mol Hum Reprod*. 2010. Vol. 16, No. 9. P. 685–694. DOI: 10.1093/molehr/gaq048
52. Turner S., Hartshorne G.M. Telomere lengths in human pronuclei, oocytes and spermatozoa // *Mol Hum Reprod*. 2013. Vol. 19, No. 8. P. 510–518. DOI: 10.1093/molehr/gat021
53. Mania A., Mantzouratou A., Delhanty J.D., et al. Telomere length in human blastocysts // *Reprod Biomed Online*. 2014. Vol. 28, No. 5. P. 624–637. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.12.010
54. Perner S., Brüderlein S., Hasel C., et al. Quantifying telomere lengths of human individual chromosome arms by centromere-calibrated fluorescence *in situ* hybridization and digital imaging // *Am J Pathol*. 2003. Vol. 163, No. 5. P. 1751–1756. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63534-1
55. Aida J., Izumiyama-Shimomura N., Nakamura K.I., et al. Basal cells have longest telomeres measured by tissue Q-FISH method in lingual epithelium // *Exp Gerontol*. 2008. Vol. 43, No. 9. P. 833–839. DOI: 10.1016/j.exger.2008.06.001
56. Pendina A.A., Krapivin M.I., Efimova O.A., et al. Telomere length in metaphase chromosomes of human triploid zygotes // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, No. 11. P. 5579. DOI: 10.3390/ijms22115579
57. Krapivin M.I., Tikhonov A.V., Efimova O.A., et al. Telomere length in chromosomally normal and abnormal miscarriages and ongoing pregnancies and its association with 5-hydroxymethylcytosine patterns // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, No. 12. P. 6622. DOI: 10.3390/ijms22126622
58. Khavinson V.Kh., Pendina A.A., Efimova O.A., et al. Effect of peptide AEDG on telomere length and mitotic index of PHA-stimulated human blood lymphocytes // *Bull Exp Biol Med*. 2019. Vol. 168, No. 1. P. 141–144. DOI: 10.1007/s10517-019-04664-0

59. Blasco M.A., Lee H.-W., Hande M.P., et al. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA // *Cell*. 1997. Vol. 91, No. 1. P. 25–34. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)80006-4
60. Gomes N.M.V., Ryder O.A., Houck M.L., et al. Comparative biology of mammalian telomeres: hypotheses on ancestral states and the roles of telomeres in longevity determination // *Aging Cell*. 2011. Vol. 10, No. 5. P. 761–768. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00718.x
61. Daniali L., Benetos A., Susser E., et al. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults // *Nat Commun*. 2013. Vol. 4, No. 1. ID1597. DOI: 10.1038/ncomms2602
62. Ohki R., Tsurimoto T., Ishikawa F. *In vitro* reconstitution of the end replication problem // *Mol Cell Biol*. 2001. Vol. 21, No. 17. P. 5753–5766. DOI: 10.1128/MCB.21.17.5753-5766.2001
63. Ohki R., Ishikawa F. Telomere-bound TRF1 and TRF2 stall the replication fork at telomeric repeats // *Nucleic Acids Res*. 2004. Vol. 32, No. 5. P. 1627–1637. DOI: 10.1093/nar/gkh309
64. Webb C.J., Wu Y., Zakian V.A. DNA repair at telomeres: keeping the ends intact // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013. Vol. 5, No. 6. ID a012666. DOI: 10.1101/cshperspect.a012666
65. Turner K.J., Vasu V., Griffin D.K. Telomere biology and human phenotype // *Cells*. 2019. Vol. 8, No. 1. P. 73. DOI: 10.3390/cells8010073
66. Maciejowski J., De Lange T. Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017. Vol. 18, No. 3. P. 175–186. DOI: 10.1038/nrm.2016.171
67. Wright W.E., Piatyszek M.A., Rainey W.E., et al. Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells // *Dev Genet*. 1996. Vol. 18, No. 2. P. 173–179. DOI: 10.1002/(SICI)1520-6408(1996)18:2<173::AID-DVG10>3.0.CO;2-3
68. Greider C.W., Blackburn E.H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena* extracts // *Cell*. 1985. Vol. 43, No. 2. P. 405–413. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90170-9
69. Greider C.W., Blackburn E.H. The telomere terminal transferase of *Tetrahymena* is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity // *Cell*. 1987. Vol. 51, No. 6. P. 887–898. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90576-9
70. Greider C.W., Blackburn E.H. A telomeric sequence in the RNA of *Tetrahymena* telomerase required for telomere repeat synthesis // *Nature*. 1989. Vol. 337, No. 6205. P. 331–337. DOI: 10.1038/337331a0
71. Cohen S.B., Graham M.E., Lovrecz G.O., et al. Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells // *Science*. 2007. Vol. 315, No. 5820. P. 1850–1853. DOI: 10.1126/science.1138596
72. Dahse R., Fiedler W., Ernst G. Telomeres and telomerase: biological and clinical importance // *Clin Chem*. 1997. Vol. 43, No. 5. P. 708–714. DOI: 10.1093/clinchem/43.5.708
73. Cristofari G., Adolf E., Reichenbach P., et al. Human telomerase RNA accumulation in Cajal bodies facilitates telomerase recruitment to telomeres and telomere elongation // *Mol Cell*. 2007. Vol. 27, No. 6. P. 882–889. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.07.020
74. Mitchell J.R., Cheng J., Collins K. A box H/ACA small nucleolar RNA-like domain at the human telomerase RNA 3' end // *Mol Cell Biol*. 1999. Vol. 19, No. 1. P. 567–576. DOI: 10.1128/MCB.19.1.567
75. Chen J.-L., Blasco M.A., Greider C.W. Secondary structure of vertebrate telomerase RNA // *Cell*. 2000. Vol. 100, No. 5. P. 503–514. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80687-X
76. Armanios M., Blackburn E.H. The telomere syndromes // *Nat Rev Genet*. 2012. Vol. 13, No. 10. P. 693–704. DOI: 10.1038/nrg3246
77. Bilgili H., Bialas A.J., Górski P., Piotrowski W.J. Telomere abnormalities in the pathobiology of idiopathic pulmonary fibrosis // *J Clin Med*. 2019. Vol. 8, No. 8. P. 1232. DOI: 10.3390/jcm8081232
78. Calado R.T., Regal J.A., Kleiner D.E., et al. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations // *PLoS ONE*. 2009. Vol. 4, No. 11. ID e7926. DOI: 10.1371/journal.pone.0007926
79. Fogarty P.F., Yamaguchi H., Wiestner A., et al. Late presentation of dyskeratosis congenita as apparently acquired aplastic anaemia due to mutations in telomerase RNA // *Lancet*. 2003. Vol. 362, No. 9396. P. 1628–1630. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14797-6
80. Schratz K.E., Gaysinskaya V., Cosner Z.L., et al. Somatic reversion impacts myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia evolution in the short telomere disorders // *J Clin Invest*. 2021. Vol. 131, No. 18. ID e147598. DOI: 10.1172/JCI147598
81. Diede S.J., Gottschling D.E. Telomerase-mediated telomere addition *in vivo* requires DNA primase and DNA polymerases α and δ // *Cell*. 1999. Vol. 99, No. 7. P. 723–733. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81670-0
82. Marcand S., Brevet V., Mann C., Gilson E. Cell cycle restriction of telomere elongation // *Curr Biol*. 2000. Vol. 10, No. 8. P. 487–490. DOI: 10.1016/S0960-9822(00)00450-4
83. Crees Z., Girard J., Rios Z., et al. Oligonucleotides and G-quadruplex stabilizers: targeting telomeres and telomerase in cancer therapy // *Curr Pharm Des*. 2014. Vol. 20, No. 41. P. 6422–6437. DOI: 10.2174/1381612820666140630100702
84. Vannier J.B., Pavicic-Kaltenbrunner V., Petalcorin M.I., et al. RTEL1 dismantles T loops and counteracts telomeric G4-DNA to maintain telomere integrity // *Cell*. 2012. Vol. 149, No. 4. P. 795–806. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.030
85. Vannier J.-B., Sarek G., Boulton S.J. RTEL1: functions of a disease-associated helicase // *Trends Cell Biol*. 2014. Vol. 24, No. 7. P. 416–425. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.01.004
86. Walne A.J., Vulliamy T., Kirwan M., et al. Constitutional mutations in RTEL1 cause severe dyskeratosis congenita // *Am J Hum Genet*. 2013. Vol. 92, No. 3. P. 448–453. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.02.001
87. Teixeira M.T., Arneric M., Sperisen P., et al. Telomere length homeostasis is achieved via a switch between telomerase-extendible and -nonextendible states // *Cell*. 2004. Vol. 117, No. 3. P. 323–335. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00334-4
88. Van Steensel B., De Lange T. Control of telomere length by the human telomeric protein TRF1 // *Nature*. 1997. Vol. 385, No. 6618. P. 740–743. DOI: 10.1038/385740a0
89. Smogorzewska A., van Steensel B., Bianchi A., et al. Control of human telomere length by TRF1 and TRF2 // *Mol Cell Biol*. 2000. Vol. 20, No. 5. P. 1659–1668. DOI: 10.1128/MCB.20.5.1659-1668.2000
90. Maeda T., Kurita R., Yokoo T., et al. Telomerase inhibition promotes an initial step of cell differentiation of primate embryonic stem cell // *Biochem Biophys Res Commun*. 2011. Vol. 407, No. 3. P. 491–494. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.044
91. Saeed H., Iqtedar M. Stem cell function and maintenance — ends that matter: Role of telomeres and telomerase // *J Biosci*. 2013. Vol. 38, No. 3. P. 641–649. DOI: 10.1007/s12038-013-9346-3
92. Collins K., Mitchell J.R. Telomerase in the human organism // *Oncogene*. 2002. Vol. 21, No. 4. P. 564–579. DOI: 10.1038/sj.onc.1205083
93. Kim N.W., Piatyszek M.A., Prowse K.R., et al. Specific Association of human telomerase activity with immortal cells and cancer // *Science*. 1992. Vol. 266, No. 5193. P. 2011–2015. DOI: 10.1126/science.7605428

- 94.** Yashima K., Maitra A., Rogers B.B., et al. Expression of the RNA component of telomerase during human development and differentiation // *Cell Growth Differ.* 1998. Vol. 9, No. 9. P. 805–813.
- 95.** Wright D.L., Jones E.L., Mayer J.F., et al. Characterization of telomerase activity in the human oocyte and preimplantation embryo // *Mol Hum Reprod.* 2001. Vol. 7, No. 10. P. 947–955. DOI: 10.1093/molehr/7.10.947
- 96.** Izadyar F., Wong J., Maki C., et al. Identification and characterization of repopulating spermatogonial stem cells from the adult human testis // *Hum Reprod.* 2011. Vol. 26, No. 6. P. 1296–1306. DOI: 10.1093/humrep/der026
- 97.** Reig-Viader R., Capilla L., Vila-Cejudo M., et al. Telomere homeostasis is compromised in spermatocytes from patients with idiopathic infertility // *J Urol.* 2014. Vol. 194, No. 1. P. 171. DOI: 10.1016/j.jfertnstert.2014.06.005
- 98.** Liu L., Bailey S.M., Okuka M., et al. Telomere lengthening early in development // *Nat Cell Biol.* 2007. Vol. 9, No. 12. P. 1436–1441. DOI: 10.1038/ncb1664
- 99.** Dunham M.A., Neumann A.A., Fasching C.L., Reddel R.R. Telomere maintenance by recombination in human cells // *Nat Genet.* 2000. Vol. 26, No. 4. P. 447–450. DOI: 10.1038/82586
- 100.** Bryan T.M., Englezou A., Dalla-Pozza L., et al. Evidence for an alternative mechanism for maintaining telomere length in human tumors and tumor-derived cell lines // *Nature Med.* 1997. Vol. 3. P. 1271–1274. DOI: 10.1038/nm1197-1271
- 101.** Wang R.C., Smogorzewska A., De Lange T. Homologous recombination generates T-loop-sized deletions at human telomeres // *Cell.* 2004. Vol. 119, No. 3. P. 355–368. DOI: 10.1016/j.cell.2004.10.011
- 102.** Nabetani A., Ishikawa F. Unusual telomeric DNAs in human telomerase-negative immortalized cells // *Mol Cell Biol.* 2009. Vol. 29, No. 3. P. 703–713. DOI: 10.1128/MCB.00603-08
- 103.** Ogino H., Nakabayashi K., Suzuki M., et al. Release of telomeric DNA from chromosomes in immortal human cells lacking telomerase activity // *Biochem Biophys Res Commun.* 1998. Vol. 248, No. 2. P. 223–227. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8875
- 104.** Perrem K., Colgin L.M., Neumann A.A., et al. Coexistence of alternative lengthening of telomeres and telomerase in hTERT-transfected GM847 cells // *Mol Cell Biol.* 2001. Vol. 21, No. 12. P. 3862–3875. DOI: 10.1128/MCB.21.12.3862-3875.2001
- 105.** Londono-Vallejo J.A., Der-Sarkissian H., Cazes L., et al. Alternative lengthening of telomeres is characterized by high rates of telomeric exchange // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64, No. 7. P. 2324–2327. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-4035
- 106.** Cesare A.J., Reddel R.R. Alternative lengthening of telomeres: models, mechanisms and implications // *Nat Rev Genet.* 2010. Vol. 11, No. 5. P. 319–430. DOI: 10.1038/nrg2763
- 107.** Blagoev K.B., Goodwin E.H. Telomere exchange and asymmetric segregation of chromosomes can account for the unlimited proliferative potential of ALT cell populations // *DNA Repair.* 2008. Vol. 7, No. 2. P. 199–204. DOI: 10.1016/j.dnarep.2007.09.012
- 108.** Henson J.D., Cao Y., Huschtscha L.I., et al. DNA C-circles are specific and quantifiable markers of alternative-lengthening-of-telomeres activity // *Nat Biotechnol.* 2009. Vol. 27, No. 12. P. 1181–1185. DOI: 10.1038/nbt.1587
- 109.** Muntoni A., Neumann A.A., Hills M., Reddel R.R. Telomere elongation involves intra-molecular DNA replication in cells utilizing alternative lengthening of telomeres // *Hum Mol Genet.* 2009. Vol. 18, No. 6. P. 1017–1027. DOI: 10.1093/hmg/ddn436
- 110.** De Silanes I.L., Grana O., De Bonis M.L., et al. Identification of TERRA locus unveils a telomere protection role through association to nearly all chromosomes // *Nat Commun.* 2014. Vol. 5, No. 1. P. 1–13. DOI: 10.1038/ncomms5723
- 111.** Nergadze S.G., Farnung B.O., Wischniewski H., et al. CpG-island promoters drive transcription of human telomeres // *RNA.* 2009. Vol. 15, No. 12. P. 2186–2194. DOI: 10.1261/rna.1748309
- 112.** Schoeftner S., Blasco M.A. Developmentally regulated transcription of mammalian telomeres by DNA-dependent RNA polymerase II // *Nat Cell Biol.* 2008. Vol. 10, No. 2. P. 228–236. DOI: 10.1038/ncb1685
- 113.** Porro A., Feuerhahn S., Reichenbach P., Lingner J. Molecular dissection of telomeric repeat-containing RNA biogenesis unveils the presence of distinct and multiple regulatory pathways // *Mol Cell Biol.* 2010. Vol. 30, No. 20. P. 4808–4817. DOI: 10.1128/MCB.00460-10
- 114.** Arnoult N., Van Beneden A., Decottignies A. Telomere length regulates TERRA levels through increased trimethylation of telomeric H3K9 and HP1 α // *Nat Struct Mol Biol.* 2012. Vol. 19, No. 9. P. 948–956. DOI: 10.1038/nsmb.2364
- 115.** Sandell L.L., Gottschling D.E., Zakian V.A. Transcription of a yeast telomere alleviates telomere position effect without affecting chromosome stability // *PNAS.* 1994. Vol. 91, No. 25. P. 12061–12065. DOI: 10.1073/pnas.91.25.12061
- 116.** Pfeiffer V., Lingner J. TERRA promotes telomere shortening through exonuclease 1-mediated resection of chromosome ends // *PLoS Genetics.* 2012. Vol. 8, No. 6. ID e1002747. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002747
- 117.** Redon S., Reichenbach P., Lingner J. The non-coding RNA TERRA is a natural ligand and direct inhibitor of human telomerase // *Nucleic Acids Res.* 2010. Vol. 38, No. 17. P. 5797–5806. DOI: 10.1093/nar/gkq296
- 118.** Redon S., Zemp I., Lingner J. A three-state model for the regulation of telomerase by TERRA and hnRNPA1 // *Nucleic Acids Res.* 2013. Vol. 41, No. 19. P. 9117–9128. DOI: 10.1093/nar/gkt695
- 119.** Cusanelli E., Romero C.A.P., Chartrand P. Telomeric noncoding RNA TERRA is induced by telomere shortening to nucleate telomerase molecules at short telomeres // *Mol Cell.* 2013. Vol. 51, No. 6. P. 780–791. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.029
- 120.** Balk B., Maicher A., Dees M., et al. Telomeric RNA-DNA hybrids affect telomere-length dynamics and senescence // *Nat Struct Mol Biol.* 2013. Vol. 20, No. 10. P. 1199–1205. DOI: 10.1038/nsmb.2662
- 121.** Pfeiffer V., Crittin J., Grolimund L., et al. The THO complex component Thp2 counteracts telomeric R-loops and telomere shortening // *EMBO J.* 2013. Vol. 32, No. 21. P. 2861–2871. DOI: 10.1038/emboj.2013.217
- 122.** Aguilera A., Garcia-Muse T. R loops: from transcription byproducts to threats to genome stability // *Mol Cell.* 2012. Vol. 46, No. 2. P. 115–124. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.04.009
- 123.** Hamperl S., Cimprich K.A. Conflict resolution in the genome: how transcription and replication make it work // *Cell.* 2016. Vol. 167, No. 6. P. 1455–1467. DOI: 10.1016/j.cell.2016.09.053
- 124.** Gonzalo S., Garcia-Cao M., Fraga M.F., et al. Role of the RB1 family in stabilizing histone methylation at constitutive heterochromatin // *Nature Cell Biol.* 2005. Vol. 7. P. 420–428. DOI: 10.1038/ncb1235
- 125.** Garcia-Cao M., O’Sullivan R., Peters A.H., et al. Epigenetic regulation of telomere length in mammalian cells by the Suv39h1 and Suv39h2 histone methyltransferases // *Nat Genet.* 2004. Vol. 36, No. 1. P. 94–99. DOI: 10.1038/ng1278

- 126.** Benetti R., Garcia-Cao M., Blasco M.A. Telomere length regulates the epigenetic status of mammalian telomeres and subtelomeres // *Nat Genet.* 2007. Vol. 39, No. 2. P. 243–250. DOI: 10.1038/ng1952
- 127.** Ancelin K., Brunori M., Bauwens S., et al. Targeting assay to study the cis functions of human telomeric proteins: evidence for inhibition of telomerase by TRF1 and for activation of telomere degradation by TRF2 // *Mol Cell Biol.* 2002. Vol. 22, No. 10. P. 3474–3487. DOI: 10.1128/MCB.22.10.3474-3487.2002
- 128.** Loayza D., De Lange T. POT1 as a terminal transducer of TRF1 telomere length control // *Nature.* 2003. Vol. 423, No. 6943. P. 1013–1018. DOI: 10.1038/nature01688
- 129.** Blanco R., Munoz P., Flores J.M., et al. Telomerase abrogation dramatically accelerates TRF2-induced epithelial carcinogenesis // *Genes and Development.* 2007. Vol. 21, No. 2. P. 206–220. DOI: 10.1101/gad.406207
- 130.** Netzer C., Rieger L., Brero A., et al. SALL1, the gene mutated in Townes–Brocks syndrome, encodes a transcriptional repressor which interacts with TRF1/PIN2 and localizes to pericentromeric heterochromatin // *Hum Mol Genet.* 2001. Vol. 10, No. 26. P. 3017–3024. DOI: 10.1093/hmg/10.26.3017
- 131.** Kaminker P., Plachot C., Kim S.-H., et al. Higher-order nuclear organization in growth arrest of human mammary epithelial cells: a novel role for telomere-associated protein TIN2 // *J Cell Sci.* 2005. Vol. 118, No. 6. P. 1321–1330. DOI: 10.1242/jcs.01709
- 132.** Brock G.J.R., Charlton J., Bird A. Densely methylated sequences that are preferentially localized at telomere-proximal regions of human chromosomes // *Gene.* 1999. Vol. 240, No. 2. P. 269–277. DOI: 10.1016/S0378-1119(99)00442-4
- 133.** Steinert S., Shay J.W., Wright W.E. Modification of subtelomeric DNA // *Mol Cell Biol.* 2004. Vol. 24, No. 10. P. 4571–4580. DOI: 10.1128/MCB.24.10.4571-4580.2004
- 134.** Yehezkel S., Segev Y., Viegas-Pequignot E., et al. Hypomethylation of subtelomeric regions in ICF syndrome is associated with abnormally short telomeres and enhanced transcription from telomeric regions // *Hum Mol Genet.* 2008. Vol. 17, No. 18. P. 2776–2789. DOI: 10.1093/hmg/ddn177
- 135.** Ng L.J., Cropley J.E., Pickett H.A., Reddel R.R. Telomerase activity is associated with an increase in DNA methylation at the proximal subtelomere and a reduction in telomeric transcription // *Nucleic Acids Res.* 2009. Vol. 37, No. 4. P. 1152–1159. DOI: 10.1093/nar/gkn1030
- 136.** Farnung B.O., Brun C.M., Arora R., et al. Telomerase efficiently elongates highly transcribing telomeres in human cancer cells // *PLoS One.* 2012. Vol. 7, No. 4. ID e35714. DOI: 10.1371/journal.pone.0035714
- 137.** Gonzalo S., Jaco I., Fraga M.F., et al. DNA methyltransferases control telomere length and telomere recombination in mammalian cells // *Nat Cell Biol.* 2006. Vol. 8. P. 416–424. DOI: 10.1038/ncb1386
- 138.** Hastie N.D., Dempster M., Dunlop M.G., et al. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing // *Nature.* 1990. Vol. 346. P. 866–868. DOI: 10.1038/346866a0
- 139.** Dlouha D., Maluskova J., Kralova Lesna I., et al. Comparison of the relative telomere length measured in leukocytes and eleven different human tissues // *Physiol Res.* 2014. Vol. 63, No. 3. P. 343–350. DOI: 10.33549/physiolres.932856
- 140.** Lin J., Cheon J., Brown R., et al. Systematic and cell type-specific telomere length changes in subsets of lymphocytes // *J Immunol Res.* 2016. Vol. 2016. ID5371050. DOI: 10.1155/2016/5371050
- 141.** Keefe D.L., Franco S., Liu L., et al. Telomere length predicts embryo fragmentation after in vitro fertilization in women — Toward a telomere theory of reproductive aging in women // *Am J Obstet Gynecol.* 2005. Vol. 192, No. 4. P. 1256–1260. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.01.036
- 142.** Keefe D.L., Liu L., Marquard K. Telomeres and aging-related meiotic dysfunction in women // *Cell Mol Life Sci.* 2007. Vol. 64. P. 139–143. DOI: 10.1007/s00018-006-6466-z
- 143.** Treff N.R., Su J., Taylor D., Scott R.T. Jr. Telomere DNA deficiency is associated with development of human embryonic aneuploidy // *PLoS Genet.* 2011. Vol. 7. ID e1002161. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002161
- 144.** Keefe D.L. Telomeres and genomic instability during early development // *Eur J Med Genet.* 2020. Vol. 63, No. 2. ID 103638. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.03.002
- 145.** Wang F., Pan X., Kalmbach K., et al. Robust measurement of telomere length in single cells // *PNAS USA.* 2013. Vol. 110, No. 21. P. 1906–1912. DOI: 10.1073/pnas.1306639110
- 146.** Polani P.E., Crolla J.A. A test of the production line hypothesis of mammalian oogenesis // *Hum Genet.* 1991. Vol. 88, No. 1. P. 64–70. DOI: 10.1007/BF00204931
- 147.** Liu J., Liu M., Ye X., et al. Delay in oocyte aging in mice by the antioxidant N-acetyl-L-cysteine (NAC) // *Hum Reprod.* 2012. Vol. 27, No. 5. P. 1411–1420. DOI: 10.1093/humrep/des019
- 148.** Cherif H., Tarry J.L., Ozanne S.E., Hales C.N. Ageing and telomeres: A study into organ- and gender-specific telomere shortening // *Nucleic Acids Res.* 2003. Vol. 31, No. 5. P. 1576–1583. DOI: 10.1093/nar/gkg208
- 149.** Fitzpatrick A.L., Kronmal R.A., Gardner J.P., et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study // *Am J Epidemiol.* 2007. Vol. 165, No. 1. P. 14–21. DOI: 10.1093/aje/kwj346
- 150.** Nawrot T.S., Staessen J.A., Gardner J.P., Aviv A. Telomere length and possible link to X chromosome // *Lancet.* 2004. Vol. 363, No. 9408. P. 507–510. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15535-9
- 151.** Bischoff C., Petersen H.C., Graakjaer J., et al. No association between telomere length and survival among the elderly and oldest old // *Epidemiology.* 2006. Vol. 17, No. 2. P. 190–194. DOI: 10.1097/01.ede.0000199436.55248.10
- 152.** de Frutos C., Lopez-Cardona A.P., Balvis N.F., et al. Spermatozoa telomeres determine telomere length in early embryos and offspring // *Reproduction.* 2016. Vol. 151, No. 1. P. 1–7. DOI: 10.1530/REP-15-0375
- 153.** Keefe D.L. Telomeres, reproductive aging, and genomic instability during early development // *Reprod Sci.* 2016. Vol. 23, No. 12. P. 1612–1615. DOI: 10.1177/1933719116676397
- 154.** Allsopp R.C., Vaziri H., Patterson C., et al. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts // *PNAS USA.* 1992. Vol. 89, No. 21. P. 10114–10118. DOI: 10.1073/pnas.89.21.10114
- 155.** Baird D.M., Britt-Compton B., Rowson J., et al. Telomere instability in the male germline // *Hum Mol Genet.* 2006. Vol. 15, No. 1. P. 45–51. DOI: 10.1093/hmg/ddi424
- 156.** Kimura M., Cherkas L.F., Kato B.S., et al. Offspring's leukocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm // *PLoS Genetics.* 2008. Vol. 4, No. 2. P. e37. DOI: 10.1371/journal.pgen.0040037
- 157.** Aston K.I., Hunt S.C., Susser E., et al. Divergence of sperm and leukocyte age-dependent telomere dynamics: Implications for male-driven evolution of telomere length in humans // *Mol Hum Reprod.* 2012. Vol. 18, No. 11. P. 517–522. DOI: 10.1093/molehr/gas028

- 158.** Antunes D.M.F., Kalmbach K.H., Wang F., et al. A single-cell assay for telomere DNA content shows increasing telomere length heterogeneity, as well as increasing mean telomere length in human spermatozoa with advancing age // *J Assist Reprod Genet.* 2015. Vol. 32, No. 11. P. 1685–1690. DOI: 10.1007/s10815-015-0574-3
- 159.** Albertini D.F., Combelles C.M., Benecchi E., Carabatsos M.J. Cellular basis for paracrine regulation of ovarian follicle development // *Reproduction.* 2001. Vol. 121, No. 5. P. 647–653. DOI: 10.1530/rep.0.1210647
- 160.** Wang W., Chen H., Li R., et al. Telomerase activity is more significant for predicting the outcome of IVF treatment than telomere length in granulosa cells // *Reproduction.* 2014. Vol. 147, No. 5. P. 649–657. DOI: 10.1530/REP-13-0223
- 161.** Cheng E.-H., Chen S.-U., Lee T.-H., et al. Evaluation of telomere length in cumulus cells as a potential biomarker of oocyte and embryo quality // *Hum Reprod.* 2013. Vol. 28, No. 4. P. 929–936. DOI: 10.1093/humrep/det004
- 162.** Bakaysa S.L., Mucci L.A., Slagboom P.E., et al. Telomere length predicts survival independent of genetic influences // *Aging Cell.* 2007. Vol. 6, No. 6. P. 769–774. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2007.00340.x
- 163.** Njajou O.T., Cawthon R.M., Damcott C.M., et al. Telomere length is paternally inherited and is associated with parental lifespan // *PNAS USA.* 2007. Vol. 104, No. 29. P. 12135–12139. DOI: 10.1073/pnas.0702703104
- 164.** Graakjaer J., Bischoff C., Korsholm L., et al. The pattern of chromosome-specific variations in telomere length in humans is determined by inherited, telomere-near factors and is maintained throughout life // *Mech Ageing Dev.* 2003. Vol. 124, No. 5. P. 629–640. DOI: 10.1016/s0047-6374(03)00081-2
- 165.** Slagboom P.E., Droog S., Boomsma D.I. Genetic determination of telomere size in humans: A twin study of three age groups // *Am J Hum Genet.* 1994. Vol. 55, No. 5. P. 876–882.
- 166.** Graakjaer J., Pascoe L., Der-Sarkissian H., et al. The relative lengths of individual telomeres are defined in the zygote and strictly maintained during life // *Aging Cell.* 2004. Vol. 3, No. 3. P. 97–102. DOI: 10.1111/j.1474-9728.2004.00093.x
- 167.** Graakjaer J., Londono-Vallejo J.A., Christensen K., Kolvraa S. The pattern of chromosome-specific variations in telomere length in humans shows signs of heritability and is maintained through life // *PNAS.* 2006. Vol. 103, No. 1. P. 311–316. DOI: 10.1196/annals.1354.042
- 168.** Factor-Litvak P., Susser E., Kezios K., et al. Leukocyte telomere length in newborns: implications for the role of telomeres in human disease // *Pediatrics.* 2016. Vol. 137, No. 4. ID e20153927. DOI: 10.1542/peds.2015-3927
- 169.** Benetos A., Dalgard C., Labat C., et al. Sex difference in leukocyte telomere length is ablated in opposite-sex co-twins // *Int J Epidemiol.* 2014. Vol. 43, No. 6. P. 1799–1805. DOI: 10.1093/ije/dyu146
- 170.** Li H., Simpson E.R., Liu J.-P. Oestrogen, telomerase, ovarian ageing and cancer // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010. Vol. 37, No. 1. P. 78–82. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05238.x
- 171.** Entringer S., Epel E.S., Lin J., et al. Maternal estradiol concentrations in early gestation predict infant telomere length // *J Clin Endocrinol Metab.* 2015. Vol. 100, No. 1. P. 267–273. DOI: 10.1210/jc.2014-2744
- 172.** Martens D.S., Plusquin M., Gyselaers W., et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and newborn telomere length // *BMC Med.* 2016. Vol. 14. ID148. DOI: 10.1186/s12916-016-0689-0
- 173.** Entringer S., Epel E.S., Lin J., et al. Maternal folate concentration in early pregnancy and newborn telomere length // *Ann Nutr Metab.* 2015. Vol. 66. P. 202–208. DOI: 10.1159/000381925
- 174.** Kim J.-H., Kim G.J., Lee D., et al. Higher maternal vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomeres in newborns // *Matern Child Nutr.* 2018. Vol. 14. ID e12475. DOI: 10.1111/mcn.12475
- 175.** Daneels L., Martens D.S., Arredouani S., et al. Maternal vitamin D and newborn telomere length // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, No. 6. P. 2012. DOI: 10.3390/nu13062012
- 176.** Lau C., Anitole K., Hodes C., et al. Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings // *Toxicol Sci.* 2007. Vol. 99, No. 2. P. 366–394. DOI: 10.1093/toxsci/kfm128
- 177.** Pan D., Shao Y., Song Y., et al. Association between maternal per- and polyfluoroalkyl substance exposure and newborn telomere length: Effect modification by birth seasons // *Environ Int.* 2022. Vol. 161. ID107125. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107125
- 178.** Chen T., Zhang L., Yue J.-Q., et al. Prenatal PFOS exposure induces oxidative stress and apoptosis in the lung of rat offspring // *Reprod Toxicol.* 2012. Vol. 33, No. 4. P. 538–545. DOI: 10.1016/j.reprotox.2011.03.003
- 179.** Watad A., Azrielant S., Bragazzi N.L., et al. Seasonality and autoimmune diseases: The contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity // *J Autoimmun.* 2017. Vol. 82. P. 13–30. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.06.001
- 180.** Cohen S., Kamarck T., Mermelstein R. A global measure of perceived stress // *J Health Soc Behav.* 1983. Vol. 24, No. 4. P. 385–396. DOI: 10.2307/2136404
- 181.** Nast I., Bolten M., Meinschmidt G., Hellhammer D.H. How to measure prenatal stress? A systematic review of psychometric instruments to assess psychosocial stress during pregnancy // *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013. Vol. 27, No. 4. P. 313–322. DOI: 10.1111/ppe.12051
- 182.** Marchetto N.M., Glynn R.A., Ferry M.L., et al. Prenatal stress and newborn telomere length // *Am J Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 215, No. 1. P. 94-e1–94-e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.177
- 183.** Send T.S., Gilles M., Codd V., et al. Telomere length in newborns is related to maternal stress during pregnancy // *Neuropsychopharmacology.* 2017. Vol. 42. P. 2407–2413. DOI: 10.1038/npp.2017.73
- 184.** Carroll J.E., Mahrer N.E., Shalowitz M., et al. Prenatal maternal stress prospectively relates to shorter child buccal cell telomere length // *Psychoneuroendocrinology.* 2020. Vol. 121. ID 104841. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104841
- 185.** Xu J., Ye J., Wu Y., et al. Reduced fetal telomere length in gestational diabetes // *PloS one.* 2014. Vol. 9, No. 1. ID e86161. DOI: 10.1371/journal.pone.0086161
- 186.** Kinalski M., Śledziwski A., Telejko B., et al. Lipid peroxidation, antioxidant defence and acid-base status in cord blood at birth: the influence of diabetes // *Horm Metab Res.* 2001. Vol. 33, No. 4. P. 227–231. DOI: 10.1055/s-2001-14953
- 187.** Sobki S.H., Al-Senaidy A.M., Al-Shammari T.A., et al. Impact of gestational diabetes on lipid profiling and indices of oxidative stress in maternal and cord plasma // *Saudi Med J.* 2004. Vol. 25, No. 7. P. 876–880.
- 188.** Benetos A., Kark J.D., Susser E., et al. Tracking and fixed ranking of leukocyte telomere length across the adult life course // *Aging Cell.* 2013. Vol. 12, No. 4. P. 615–621. DOI: 10.1111/accel.12086
- 189.** Barnes R.P., Fouquerel E., Opreko P.L. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis // *Mech Ageing Dev.* 2019. Vol. 177. P. 37–45. DOI: 10.1016/j.mad.2018.03.013

- 190.** Ghimire S., Hill C.V., Sy F.S., Rodriguez R. Decline in telomere length by age and effect modification by gender, allostatic load and comorbidities in National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2002) // *PLoS One*. 2019. Vol. 14, No. 8. ID e0221690. DOI: 10.1371/journal.pone.0221690
- 191.** Simon N.M., Smoller J.W., McNamara K.L., et al. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging // *Biol Psychiatry*. 2006. Vol. 60, No. 5. P. 432–435. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.004
- 192.** Shalev I., Moffitt T.E., Sugden K., et al. Exposure to violence during childhood is associated with telomere erosion from 5 to 10 years of age: a longitudinal study // *Mol Psychiatry*. 2013. Vol. 18, No. 5. P. 576–581. DOI: 10.1038/mp.2012.32
- 193.** Puterman E., Lin J., Blackburn E., et al. The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, No. 5. ID e10837. DOI: 10.1371/journal.pone.0010837
- 194.** McGrath M., Wong J.Y.Y., Michaud D., et al. Telomere length, cigarette smoking, and bladder cancer risk in men and women // *Cancer Epidemiol Prevent Biomark*. 2007. Vol. 16, No. 4. P. 815–819. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0961
- 195.** Pavanello S., Hoxha M., Dioni L., et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption // *Int J Cancer*. 2011. Vol. 129, No. 4. P. 983–992. DOI: 10.1002/ijc.25999
- 196.** Carulli L., Anzivino C., Baldelli E., et al. Telomere length elongation after weight loss intervention in obese adults // *Mol Genet Metabol*. 2016. Vol. 118, No. 2. P. 138–142. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.04.003
- 197.** Ikeda H., Aida J., Hatamochi A., et al. Quantitative fluorescence in situ hybridization measurement of telomere length in skin with/without sun exposure or actinic keratosis // *Hum Pathol*. 2014. Vol. 45, No. 3. P. 473–480. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.10.009
- 198.** Kesäniemi J., Lavrinienko A., Tukalenko E., et al. Exposure to environmental radionuclides associates with tissue-specific impacts on telomerase expression and telomere length // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, No. 1. ID850. DOI: 10.1038/s41598-018-37164-8
- 199.** Ilyenko I., Lyaskivska O., Bazyka D. Analysis of relative telomere length and apoptosis in humans exposed to ionising radiation // *Exp Oncol*. 2011. Vol. 33, No. 4. P. 235–238.
- 200.** Lustig A., Shterev I., Geyer S., et al. Long term effects of radiation exposure on telomere lengths of leukocytes and its associated biomarkers among atomic-bomb survivors // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7, No. 26. P. 38988–38998. DOI: 10.18632/oncotarget.880
- 201.** McKenna M.J., Robinson E., Taylor L., et al. Chromosome translocations, inversions and telomere length for retrospective biodosimetry on exposed U.S. Atomic veterans // *Radiat Res*. 2019. Vol. 191, No. 4. P. 311–322. DOI: 10.1667/RR15240.1
- 202.** Liu B., Sun Y., Xu G., et al. Association between body iron status and leukocyte telomere length, a biomarker of biological aging, in a nationally representative sample of US adults // *J Acad Nutr Diet*. 2019. Vol. 119, No. 4. P. 617–625. DOI: 10.1016/j.jand.2018.09.007
- 203.** Pottier G., Viau M., Ricoul M., et al. Lead exposure induces telomere instability in human cells // *PLoS one*. 2013. Vol. 8, No. 6. ID e67501. DOI: 10.1371/journal.pone.0067501
- 204.** Nomura S.J., Robien K., Zota A.R. Serum folate, vitamin B-12, vitamin A, γ -tocopherol, α -tocopherol, and carotenoids do not modify associations between cadmium exposure and leukocyte telomere length in the general US adult population // *J Nutr*. 2017. Vol. 147, No. 4. P. 538–548. DOI: 10.3945/jn.116.243162
- 205.** Wu Y., Liu Y., Ni N., et al. High lead exposure is associated with telomere length shortening in Chinese battery manufacturing plant workers // *Occup Environ Med*. 2012. Vol. 69, No. 8. P. 557–563. DOI: 10.1136/oemed-2011-100478
- 206.** Pawlas N., Płachetka A., Kozłowska A., et al. Telomere length, telomerase expression, and oxidative stress in lead smelters // *Toxicol Ind Health*. 2016. Vol. 32, No. 12. P. 1961–1970. DOI: 10.1177/0748233715601758
- 207.** de Souza M.R., Kahl V.F.S., Rohr P., et al. Shorter telomere length and DNA hypermethylation in peripheral blood cells of coal workers // *Mutat Res / Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2018. Vol. 836, No. B. P. 36–41. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.03.009
- 208.** Rohr P., da Silva J., da Silva F.R., et al. Evaluation of genetic damage in open-cast coal mine workers using the buccal micronucleus cytome assay // *Environ Mol Mutagen*. 2013. Vol. 54, No. 1. P. 65–71. DOI: 10.1002/em.21744
- 209.** Nagpal R., Mainali R., Ahmadi S., et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights // *Nutr Healthy Aging*. 2018. Vol. 4, No. 4. P. 267–285. DOI: 10.3233/NHA-170030
- 210.** DeJong E.N., Surette M.G., Bowdish D.M.E. The gut microbiota and unhealthy aging: disentangling cause from consequence // *Cell Host Microbe*. 2020. Vol. 28, No. 2. P. 180–189. DOI: 10.1016/j.chom.2020.07.013
- 211.** Chen S.-S., Liao X.-M., Wei Q.-Z., et al. Associations of the gut microbiota composition and fecal short-chain fatty acids with leukocyte telomere length in children aged 6–9 years old in Guangzhou, China: A cross-sectional study // *J Nutr*. 2022. Vol. 152, No. 6. P. 1549–1559. DOI: 10.1093/jn/nxac063
- 212.** Dowd J.B., Bosch J.A., Steptoe A., et al. persistent herpesvirus infections and telomere attrition over 3 years in the Whitehall II cohort // *J Infect Dis*. 2017. Vol. 216, No. 5. P. 565–572. DOI: 10.1093/infdis/jix255
- 213.** Trevisan M., Matkovic U., Cusinato R., et al. Human cytomegalovirus productively infects adrenocortical cells and induces an early cortisol response // *J Cell Physiol*. 2009. Vol. 221, No. 3. P. 629–641. DOI: 10.1002/jcp.21896
- 214.** Choi J., Fauce S.R., Effros R.B. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol // *Brain Behav Immun*. 2008. Vol. 22, No. 4. P. 600–605. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.12.004
- 215.** Shu Y., Wu M., Yang S., et al. Association of dietary selenium intake with telomere length in middle-aged and older adults // *Clin Nutr*. 2020. Vol. 39, No. 10. P. 3086–3091. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.014
- 216.** Lin Z., Gao H., Wang B., et al. Dietary copper intake and its association with telomere length: a population based study // *Front Endocrinol*. 2018. Vol. 9. P. 404. DOI: 10.3389/fendo.2018.00404
- 217.** Furumoto K., Inoue E., Nagao N., et al. Age-dependent telomere shortening is slowed down by enrichment of intracellular vitamin C via suppression of oxidative stress // *Life Sci*. 1998. Vol. 63, No. 11. P. 935–948. DOI: 10.1016/S0024-3205(98)00351-8
- 218.** Shin C., Baik I. Leukocyte telomere length is associated with serum vitamin B₁₂ and homocysteine levels in older adults with the presence of systemic inflammation // *Clin Nutr Res*. 2016. Vol. 5, No. 1. P. 7–14. DOI: 10.7762/cnr.2016.5.1.7
- 219.** Lee J.-Y., Shin C., Baik I. Longitudinal associations between micronutrient consumption and leukocyte telomere length // *J Hum Nutr Dietet*. 2017. Vol. 30, No. 2. P. 236–243. DOI: 10.1111/jhn.12403
- 220.** Richards J.B., Valdes A.M., Gardner J.P., et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women // *Am J Clin Nutr*. 2007. Vol. 86, No. 5. P. 1420–1425. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1420

- 221.** Oyama J.-I., Shiraki A., Nishikido T., et al. EGCG, a green tea catechin, attenuates the progression of heart failure induced by the heart/muscle-specific deletion of MnSOD in mice // *J Cardiology*. 2017. Vol. 69, No. 2. P. 417–427. DOI: 10.1016/j.jcc.2016.05.019
- 222.** Coussons-Read M.E., Lobel M., Carey J.C., et al. The occurrence of preterm delivery is linked to pregnancy-specific distress and elevated inflammatory markers across gestation // *Brain Behav Immun*. 2012. Vol. 26, No. 4. P. 650–659. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.02.009
- 223.** Ross K.M., Cole S.W., Carroll J.E., Schetter C.D. Elevated pro-inflammatory gene expression in the third trimester of pregnancy in mothers who experienced stressful life events // *Brain Behav Immun*. 2019. Vol. 76. P. 97–103. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.11.009
- 224.** Rakers F., Rupprecht S., Dreiling M., et al. Transfer of maternal psychosocial stress to the fetus // *Neurosci Biobehav Rev*. 2020. Vol. 117. P. 185–197. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.02.019
- 225.** McCloskey K., Ponsonby A.-L., Collier F., et al. The association between higher maternal pre-pregnancy body mass index and increased birth weight, adiposity and inflammation in the newborn // *Pediatr Obes*. 2018. Vol. 13, No. 1. P. 46–53. DOI: 10.1111/ijpo.12187
- 226.** Lieu P.T., Heiskala M., Peterson P.A., Yang Y. The roles of iron in health and disease // *Mol Asp Med*. 2001. Vol. 22, No. 1–2. P. 1–87. DOI: 10.1016/S0098-2997(00)00006-6
- 227.** Hartwig A. Mechanisms in cadmium-induced carcinogenicity: recent insights // *Biometals*. 2010. Vol. 23, No. 5. P. 951–960. DOI: 10.1007/s10534-010-9330-4
- 228.** Rochette P.J., Brash D.E. Human telomeres are hypersensitive to UV-induced DNA Damage and refractory to repair // *PLoS Genetics*. 2010. Vol. 6, No. 4. ID e1000926. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000926
- 229.** Ma H.-M., Liu W., Zhang P., et al. Human skin fibroblast telomeres are shortened after ultraviolet irradiation // *J Int Med Res*. 2012. Vol. 40, No. 5. P. 1871–1877. DOI: 10.1177/030006051204000526
- 230.** Huang Z., Rose A.H., Hoffmann P.R. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities // *Antioxidants and Redox Signaling*. 2012. Vol. 16, No. 7. P. 705–743. DOI: 10.1089/ars.2011.4145
- 231.** Tainer J.A., Getzoff E.D., Richardson J.S., Richardson D.C. Structure and mechanism of copper, zinc superoxide dismutase // *Nature*. 1983. Vol. 306. 284–287. DOI: 10.1038/306284a0
- 232.** Fukui T., Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases // *Antioxid Redox Signal*. 2011. Vol. 15. P. 1583–606. DOI: 10.1089/ars.2011.3999
- 233.** Werner C., Fürster T., Widmann T., et al. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall // *Circulation*. 2009. Vol. 120, No. 24. P. 2438–2447. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.861005
- 234.** Hagman M., Werner C., Kamp K., et al. Reduced telomere shortening in lifelong trained male football players compared to age-matched inactive controls // *Prog Cardiovasc Dis*. 2020. Vol. 63, No. 6. P. 738–749. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.05.009
- 235.** Denham J., Sellami M. Exercise training increases telomerase reverse transcriptase gene expression and telomerase activity: A systematic review and meta-analysis // *Ageing Res Rev*. 2021. Vol. 70. ID101411. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101411
- 236.** Gidron Y., Russ K., Tissarchondou H., Warner J. The relation between psychological factors and DNA-damage: a critical review // *Biol Psychology*. 2006. Vol. 72, No. 3. P. 291–304. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2005.11.011
- 237.** Li G., He H. Hormesis, allostatic buffering capacity and physiological mechanism of physical activity: a new theoretic framework // *Med Hypotheses*. 2009. Vol. 72, No. 5. P. 527–532. DOI: 10.1016/j.mehy.2008.12.037
- 238.** Wang Z., Rhee D.B., Lu J., et al. Characterization of oxidative guanine damage and repair in mammalian telomeres // *PLoS Genetics*. 2010. Vol. 6, No. 5. ID e1000951. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000951
- 239.** Fouquerel E., Barnes R.P., Uttam S., et al. Targeted and persistent 8-oxoguanine base damage at telomeres promotes telomere loss and crisis // *Mol Cell*. 2019. Vol. 75, No. 1. P. 117–130. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.04.024
- 240.** Lazzerini-Denchi E., Sfeir A. Stop pulling my strings — what telomeres taught us about the DNA damage response // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016. Vol. 17, No. 6. P. 364–378. DOI: 10.1038/nrm.2016.43
- 241.** Petersen S., Saretzki G., von Zglinicki T. Preferential accumulation of single-stranded regions in telomeres of human fibroblasts // *Exp Cell Res*. 1998. Vol. 239, No. 1. P. 152–160. DOI: 10.1006/excr.1997.3893
- 242.** Richter T., Saretzki G., Nelson G., et al. TRF2 overexpression diminishes repair of telomeric single-strand breaks and accelerates telomere shortening in human fibroblasts // *Mech Ageing Dev*. 2007. Vol. 128, No. 4. P. 340–345. DOI: 10.1016/j.mad.2007.02.003
- 243.** Karlseder J., Hoke K., Mirzoeva O.K., et al. The telomeric protein TRF2 binds the ATM kinase and can inhibit the ATM-dependent DNA damage response // *PLoS Biol*. 2004. Vol. 2, No. 8. ID e240. DOI: 10.1371/journal.pbio.0020240
- 244.** Fotiadou P., Henegariu O., Sweasy J.B., et al. DNA polymerase β interacts with TRF2 and induces telomere dysfunction in a murine mammary cell line // *Cancer Res*. 2004. Vol. 64, No. 11. P. 3830–3837. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0136
- 245.** Tchirkov A., Lansdorp P.M. Role of oxidative stress in telomere shortening in cultured fibroblasts from normal individuals and patients with ataxia-telangiectasia // *Hum Mol Genet*. 2003. Vol. 12, No. 3. P. 227–232. DOI: 10.1093/hmg/ddg023
- 246.** Haendeler J., Hoffmann J., Brandes R.P., et al. Hydrogen peroxide triggers nuclear export of telomerase reverse transcriptase via Src kinase family-dependent phosphorylation of tyrosine 707 // *Mol Cell Biol*. 2003. Vol. 23, No. 13. P. 4598–4610. DOI: 10.1128/MCB.23.13.4598-4610.2003
- 247.** Haendeler J., Dröse S., Büchner N., et al. Mitochondrial telomerase reverse transcriptase binds to and protects mitochondrial DNA and function from damage // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009. Vol. 29, No. 6. P. 929–935. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.185546
- 248.** Miwa S., Czapiewski R., Wan T., et al. Decreased mTOR signalling reduces mitochondrial ROS in brain via accumulation of the telomerase protein TERT within mitochondria // *Aging (Albany NY)*. 2016. Vol. 8, No. 10. P. 2551–2567. DOI: 10.18632/aging.101089
- 249.** Maida Y., Yasukawa M., Furuuchi M., et al. An RNA-dependent RNA polymerase formed by TERT and the RMRP RNA // *Nature*. 2009. Vol. 461, No. 7261. P. 230–235. DOI: 10.1038/nature08283
- 250.** Sharma N.K., Reyes A., Green P., et al. Human telomerase acts as a hTR-independent reverse transcriptase in mitochondria // *Nucleic Acids Res*. 2012. Vol. 40, No. 2. P. 712–725. DOI: 10.1093/nar/gkr758
- 251.** Ahmed S., Passos J.F., Birket M.J., et al. Telomerase does not counteract telomere shortening but protects mitochondrial function under oxidative stress // *J Cell Sci*. 2008. Vol. 121, No. 7. P. 1046–1053. DOI: 10.1242/jcs.019372

- 252.** Hofer T., Seo A.Y., Prudencio M., Leeuwenburgh C. A method to determine RNA and DNA oxidation simultaneously by HPLC-ECD: greater RNA than DNA oxidation in rat liver after doxorubicin administration // *Biol Chem*. 2006. Vol. 387, No. 1. P. 103–11. DOI: 10.1515/BC.2006.014
- 253.** Huang H.-Y., Wang S.-R., Wu L.-Y., et al. Biochemical insights into the role of guanosine oxidation on RNA G-quadruplex // *CCS Chemistry*. 2020. Vol. 2, No. 6. P. 605–612. DOI: 10.31635/ccschem.020.202000173
- 254.** Floyd R.A., Hensley K., Jaffery F., et al. Increased oxidative stress brought on by pro-inflammatory cytokines in neurodegenerative processes and the protective role of nitron-based free

- radical traps // *Life Sci*. 1999. Vol. 65, No. 18–19. P. 1893–1899. DOI: 10.1016/S0024-3205(99)00443-9
- 255.** Beyne-Rauzy O., Prade-Houdellier N., Demur C., et al. Tumor necrosis factor- α inhibits hTERT gene expression in human myeloid normal and leukemic cells // *Blood*. 2005. Vol. 106, No. 9. P. 3200–3205. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1386
- 256.** Oikawa S., Kawanishi S. Site-specific DNA damage at GGG sequence by oxidative stress may accelerate telomere shortening // *FEBS Letters*. 1999. Vol. 453, No. 3. P. 365–368. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00748-6
- 257.** Kawanishi S., Oikawa S. Mechanism of telomere shortening by oxidative stress // *Ann NY Acad Sci*. 2004. Vol. 1019, No. 1. P. 278–284. DOI: 10.1196/annals.1297.047

REFERENCES

- 1.** Moyzis RK, Buckingham JM, Cram LS, et al. A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG) $_n$, present at the telomeres of human chromosomes. *PNAS USA*. 1988;85(18):6622–6626. DOI: 10.1073/pnas.85.18.6622
- 2.** De Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes and Development*. 2005;19(18):2100–2110. DOI: 10.1101/gad.1346005
- 3.** Azzalin CM, Reichenbach P, Khoraiuli L, et al. Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends. *Science*. 2007;318(5851):798–801. DOI: 10.1126/science.1147182
- 4.** Watson JD. Origin of concatemeric T7DNA. *Nature New Biol*. 1972;239(94):197–201. DOI: 10.1038/newbio239197a0
- 5.** Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*. 1990;345(6274):458–460. DOI: 10.1038/345458a0
- 6.** Vicencio JM, Galluzzi L, Tajeddine N, et al. Senescence, apoptosis or autophagy? *Gerontology*. 2008;54(2):92–99. DOI: 10.1159/000129697
- 7.** McClintock B. The behavior in successive nuclear divisions of a chromosome broken at meiosis. *PNAS USA*. 1939;25(8):405. DOI: 10.1073/pnas.25.8.405
- 8.** Muller HJ. The remaking of chromosomes. *Collecting Net*. 1938;13:181–198.
- 9.** Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961;25(3):585–621. DOI: 10.1016/0014-4827(61)90192-6
- 10.** Olovnikov AM. A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzymic synthesis of polynucleotides and biological significance of the phenomenon. *J Theor Biol*. 1973;41(1):181–190. DOI: 10.1016/0022-5193(73)90198-7
- 11.** Szostak JW, Blackburn EH. Cloning yeast telomeres on linear plasmid vectors. *Cell*. 1982;29(1):245–255. DOI: 10.1016/0092-8674(82)90109-X
- 12.** Lundblad V. DNA ends: maintenance of chromosome termini versus repair of double strand breaks. *Mutat Res / Fundam Mol Mech Mutagen*. 2000;451(1–2):227–240. DOI: 10.1016/S0027-5107(00)00052-X
- 13.** Rhodes D, Fairall L, Simonsson T, et al. Telomere architecture. *EMBO Rep*. 2002;3(12):1139–1145. DOI: 10.1093/embo-reports/kvf246
- 14.** O'Sullivan RJ, Karlseder J. Telomeres: protecting chromosomes against genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2010;11(3):171–181. DOI: 10.1038/nrm2848
- 15.** Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, et al. Mammalian telomeres end in a large duplex loop. *Cell*. 1999;97(4):503–514. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80760-6
- 16.** Muñoz-Jordán JL, Cross GA, de Lange T, Griffith JD. T-loops at trypanosome telomeres. *EMBO J*. 2001;20(3):579–588. DOI: 10.1093/emboj/20.3.579
- 17.** Timashev LA, De Lange T. Characterization of t-loop formation by TRF2. *Nucleus*. 2020;11(1):164–177. DOI: 10.1080/19491034.2020.1783782
- 18.** Parkinson GN, Lee MPH, Neidle S. Crystal structure of parallel quadruplexes from human telomeric DNA. *Nature*. 2002;417(6891):876–880. DOI: 10.1038/nature755
- 19.** Xu Y. Chemistry in human telomere biology: structure, function and targeting of telomere DNA/RNA. *Chem Soc Rev*. 2011;40(5):2719–2740. DOI: 10.1039/C0CS00134A
- 20.** Spiegel J, Adhikari S, Balasubramanian S. The structure and function of DNA G-quadruplexes. *Trends Chem*. 2020;2(2):123–136. DOI: 10.1016/j.trechm.2019.07.002
- 21.** Xu Y, Sato H, Sannohe Y, et al. Stable lariat formation based on a G-quadruplex scaffold. *J Am Chem Soc*. 2008;130(49):16470–16471. DOI: 10.1021/ja806535j
- 22.** Dejardin J, Kingston RE. Purification of proteins associated with specific genomic loci. *Cell*. 2009;136(1):175–186. DOI: 10.1016/j.cell.2008.11.045
- 23.** Bailey SM, Meyne J, Chen DJ, et al. DNA double-strand break repair proteins are required to cap the ends of mammalian chromosomes. *PNAS*. 1999;96(26):14899–14904. DOI: 10.1073/pnas.96.26.14899
- 24.** Doksan Y. The response to DNA damage at telomeric repeats and its consequences for telomere function. *Genes*. 2019;10(4):318. DOI: 10.3390/genes10040318
- 25.** Dechat T, Gajewski A, Korbei B, et al. LAP2alpha and BAF transiently localize to telomeres and specific regions on chromatin during nuclear assembly. *J Cell Sci*. 2004;117(25):6117–6128. DOI: 10.1242/jcs.01529
- 26.** Blasco MA. The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nat Rev Genet*. 2007;8(4):299–309. DOI: 10.1038/nrg2047
- 27.** Zhong Z, Shiue L, Kaplan S, de Lange T. A mammalian factor that binds telomeric TTAGGG repeats *in vitro*. *Mol Cell Biol*. 1992;12(11):4834–4843. DOI: 10.1128/mcb.12.11.4834-4843.1992

28. Bianchi A, Smith S, Chong L, et al. TRF1 is a dimer and bends telomeric DNA. *EMBO J.* 1997;16(7):1785–1794. DOI: 10.1093/emboj/16.7.1785
29. Bilaud T, Brun C, Ancelin K, et al. Telomeric localization of TRF2, a novel human telobox protein. *Nat Genet.* 1997;17(2):236–239. DOI: 10.1038/ng1097-236
30. Broccoli D, Smogorzewska A, Chong L, de Lange T. Human telomeres contain two distinct Myb-related proteins, TRF1 and TRF2. *Nat Genet.* 1997;17(2):231–235. DOI: 10.1038/ng1097-231
31. Fairall L, Chapman L, Moss H, et al. Structure of the TRFH dimerization domain of the human telomeric proteins TRF1 and TRF2. *Mol Cell.* 2001;8(2):351–361. DOI: 10.1016/S1097-2765(01)00321-5
32. Court R, Chapman L, Fairall L, Rhobes D. How the human telomeric proteins TRF1 and TRF2 recognize telomeric DNA: a view from high-resolution crystal structures. *EMBO Rep.* 2005;6(1):39–45. DOI: 10.1038/sj.embor.7400314
33. Baumann P, Cech TR. Pot1, the putative telomere end-binding protein in fission yeast and humans. *Science.* 2001;292(5519):1171–1175. DOI: 10.1126/science.1060036
34. Lei M, Podell ER, Cech TR. Structure of human POT1 bound to telomeric single-stranded DNA provides a model for chromosome end-protection. *Nat Struct Mol Biol.* 2004;11(12):1223–1229. DOI: 10.1038/nsmb867
35. O'Connor MS, Safari A, Xin H, et al. A critical role for TPP1 and TIN2 interaction in high-order telomeric complex assembly. *PNAS.* 2006;103(32):11874–11879. DOI: 10.1073/pnas.0605303103
36. Zhao Y, Hoshiyama H, Shay JW, Wright WE. Quantitative telomeric overhang determination using a double-strand specific nuclease. *Nucleic Acids Res.* 2008;36(3): e14. DOI: 10.1093/nar/gkm1063
37. Zhdanova NS, Minina JM, Rubtsov NB. Mammalian telomere biology. *Mol Biol.* 2012;46(4):481–495. DOI: 10.1134/S0026893312040152
38. Longhese MP. DNA damage response at functional and dysfunctional telomeres. *Genes and Development.* 2008;22(2):125–140. DOI: 10.1101/gad.1626908
39. Muñoz-Espín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(7):482–496. DOI: 10.1038/nrm3823
40. Kimura M, Stone RC, Hunt SC, et al. Measurement of telomere length by the Southern blot analysis of terminal restriction fragment lengths. *Nat Protoc.* 2010;5(9):1596–1607. DOI: 10.1038/nprot.2010.124
41. Aubert G, Hills M, Lansdorp P. Telomere Length Measurement—caveats and a critical assessment of the available technologies and tools. *Mutat Res / Fundam Mol Mech Mutagen.* 2012;730(1–2):69–67. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2011.04.003
42. Coleman J, Baird DM, Royle NJ. The plasticity of human telomeres demonstrated by a hypervariable telomere repeat array that is located on some copies of 16p and 16q. *Hum Mol Genet.* 1999;8(9):1637–1646. DOI: 10.1093/hmg/8.9.1637
43. Bryant JE, Hutchings KG, Moyzis RK, Griffith JK. Measurement of telomeric DNA content in human tissues. *Biotechniques.* 1997;23(3):476–478. DOI: 10.2144/97233st05
44. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(3): e21. DOI: 10.1093/nar/gkn1027
45. Vasilishina AA, Kropotov A, Spivak I, et al. Relative human telomere length quantification by real-time PCR. In: Demaria M, editor. *Cellular Senescence. Methods in Molecular Biology.* New York: Humana Press, 2019. Vol. 1986. P. 39–44. DOI: 10.1007/978-1-4939-8931-7_5
46. Ozturk S, Sozen B, Demir N. Telomere length and telomerase activity during oocyte maturation and early embryo development in mammalian species. *Mol Hum Reprod.* 2013;20(1):15–30. DOI: 10.1093/molehr/gat055
47. Baird DM, Rowson J, Wynford-Thomas D, Kipling D. Extensive allelic variation and ultrashort telomeres in senescent human cells. *Nat Genet.* 2003;33(2):203–207. DOI: 10.1038/ng1084
48. Montpetit AJ, Alhareeri AA, Montpetit M, et al. Telomere length: a review of methods for measurement. *Nurs Res.* 2014;63(4):289–299. DOI: 10.1097/NNR.0000000000000037
49. Zijlmans MJM, Martens UM, Poon SSS, et al. Telomeres in the mouse have large inter-chromosomal variations in the number of T2AG3 repeats. *PNAS.* 1997;94(14):7423–7428. DOI: 10.1073/pnas.94.14.7423
50. Poon SSS, Martens UM, Ward RK, Lansdorp PM. Telomere length measurements using digital fluorescence microscopy. *Cytometry.* 1999;36(4):267–278. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0320(19990801)36:4<267::AID-CYTO1>3.0.CO;2-0
51. Turner S, Wong HP, Rai J, Hartshorne GM. Telomere lengths in human oocytes, cleavage stage embryos and blastocysts. *Mol Hum Reprod.* 2010;16(9):685–694. DOI: 10.1093/molehr/gaq048
52. Turner S, Hartshorne GM. Telomere lengths in human pronuclei, oocytes and spermatozoa. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(8):510–518. DOI: 10.1093/molehr/gat021
53. Mania A, Mantzouratou A, Delhanty JD, et al. Telomere length in human blastocysts. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(5):624–637. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.12.010
54. Perner S, Brüderlein S, Hasel C, et al. Quantifying telomere lengths of human individual chromosome arms by centromere-calibrated fluorescence in situ hybridization and digital imaging. *Am J Pathol.* 2003;163(5):1751–1756. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63534-1
55. Aida J, Izumiyama-Shimomura N, Nakamura KI, et al. Basal cells have longest telomeres measured by tissue Q-FISH method in lingual epithelium. *Exp Gerontol.* 2008;43(9):833–839. DOI: 10.1016/j.exger.2008.06.001
56. Pendina AA, Krapivin MI, Efimova OA, et al. Telomere length in metaphase chromosomes of human triploid zygotes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5579. DOI: 10.3390/ijms22115579
57. Krapivin MI, Tikhonov AV, Efimova OA, et al. Telomere length in chromosomally normal and abnormal miscarriages and ongoing pregnancies and its association with 5-hydroxymethylcytosine patterns. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6622. DOI: 10.3390/ijms22126622
58. Khavinson VKh, Pendina AA, Efimova OA, et al. Effect of peptide aedg on telomere length and mitotic index of PHA-stimulated human blood lymphocytes. *Bull Exp Biol Med.* 2019;168(1):141–144. DOI: 10.1007/s10517-019-04664-0
59. Blasco MA, Lee H-W, Hande MP, et al. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. *Cell.* 1997;91(1):25–34. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)80006-4
60. Gomes NMV, Ryder OA, Houck ML, et al. Comparative biology of mammalian telomeres: hypotheses on ancestral states and the roles of telomeres in longevity determination. *Aging Cell.* 2011;10(5):761–768. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2011.00718.x
61. Daniali L, Benetos A, Susser E, et al. Telomeres shorten at equivalent rates in somatic tissues of adults. *Nat Commun.* 2013;4(1):1597. DOI: 10.1038/ncomms2602

62. Ohki R, Tsurimoto T, Ishikawa F. *In vitro* reconstitution of the end replication problem. *Mol Cell Biol.* 2001;21(17):5753–5766. DOI: 10.1128/MCB.21.17.5753-5766.2001
63. Ohki R, Ishikawa F. Telomere-bound TRF1 and TRF2 stall the replication fork at telomeric repeats. *Nucleic Acids Res.* 2004;32(5):1627–1637. DOI: 10.1093/nar/gkh309
64. Webb CJ, Wu Y, Zakian VA. DNA repair at telomeres: keeping the ends intact. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013;5(6):a012666. DOI: 10.1101/cshperspect.a012666
65. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere biology and human phenotype. *Cells.* 2019;8(1):73. DOI: 10.3390/cells8010073
66. Maciejowski J, De Lange T. Telomeres in cancer: tumour suppression and genome instability. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(3):175–186. DOI: 10.1038/nrm.2016.171
67. Wright WE, Piatyszek MA, Rainey WE, et al. Telomerase activity in human germline and embryonic tissues and cells. *Dev Genet.* 1996;18(2):173–179. DOI: 10.1002/(SICI)1520-6408(1996)18:2<173::AID-DVG10>3.0.CO;2-3
68. Greider CW, Blackburn EH. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell.* 1985;43(2):405–413. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90170-9
69. Greider CW, Blackburn EH. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. *Cell.* 1987;51(6):887–898. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90576-9
70. Greider CW, Blackburn EH. A telomeric sequence in the RNA of Tetrahymena telomerase required for telomere repeat synthesis. *Nature.* 1989;337(6205):331–337. DOI: 10.1038/337331a0
71. Cohen SB, Graham ME, Lovrecz GO, et al. Protein composition of catalytically active human telomerase from immortal cells. *Science.* 2007;315(5820):1850–1853. DOI: 10.1126/science.1138596
72. Dahse R, Fiedler W, Ernst G. Telomeres and telomerase: biological and clinical importance. *Clin Chem.* 1997;43(5):708–714. DOI: 10.1093/clinchem/43.5.708
73. Cristofari G, Adolf E, Reichenbach P, et al. Human telomerase RNA accumulation in Cajal bodies facilitates telomerase recruitment to telomeres and telomere elongation. *Mol Cell.* 2007;27(6):882–889. DOI: 10.1016/j.molcel.2007.07.020
74. Mitchell JR, Cheng J, Collins K. A box H/ACA small nucleolar RNA-like domain at the human telomerase RNA 3' end. *Mol Cell Biol.* 1999;19(1):567–576. DOI: 10.1128/MCB.19.1.567
75. Chen J-L, Blasco MA, Greider CW. Secondary structure of vertebrate telomerase RNA. *Cell.* 2000;100(5):503–514. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80687-X
76. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet.* 2012;13(10):693–704. DOI: 10.1038/nrg3246
77. Bilgili H, Białas AJ, Górski P, Piotrowski WJ. Telomere abnormalities in the pathobiology of idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Med.* 2019;8(8):1232. DOI: 10.3390/jcm8081232
78. Calado RT, Regal JA, Kleiner DE, et al. A spectrum of severe familial liver disorders associate with telomerase mutations. *PLoS ONE.* 2009;4(11):e7926. DOI: 10.1371/journal.pone.0007926
79. Fogarty PF, Yamaguchi H, Wiestner A, et al. Late presentation of dyskeratosis congenita as apparently acquired aplastic anaemia due to mutations in telomerase RNA. *Lancet.* 2003;362(9396):1628–1630. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14797-6
80. Schratz KE, Gaysinskaya V, Cosner ZL, et al. Somatic reversion impacts myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia evolution in the short telomere disorders. *J Clin Investig.* 2021;131(18):e147598. DOI: 10.1172/JCI147598
81. Diede SJ, Gottschling DE. Telomerase-mediated telomere addition *in vivo* requires DNA primase and DNA polymerases α and δ . *Cell.* 1999;99(7):723–733. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81670-0
82. Marcand S, Brevet V, Mann C, Gilson E. Cell cycle restriction of telomere elongation. *Curr Biol.* 2000;10(8):487–490. DOI: 10.1016/S0960-9822(00)00450-4
83. Crees Z, Girard J, Rios Z, et al. Oligonucleotides and G-quadruplex stabilizers: targeting telomeres and telomerase in cancer therapy. *Curr Pharm Des.* 2014;20(41):6422–6437. DOI: 10.2174/1381612820666140630100702
84. Vannier JB, Pavicic-Kaltenbrunner V, Petalcorin MI, et al. RTEL1 dismantles T loops and counteracts telomeric G4-DNA to maintain telomere integrity. *Cell.* 2012;149(4):795–806. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.030
85. Vannier JB, Sarek G, Boulton SJ. RTEL1: functions of a disease-associated helicase. *Trends Cell Biol.* 2014;24(7):416–425. DOI: 10.1016/j.tcb.2014.01.004
86. Walne AJ, Vulliamy T, Kirwan M, et al. Constitutional mutations in RTEL1 cause severe dyskeratosis congenital. *Am J Hum Genet.* 2013;92(3):448–453. DOI: 10.1016/j.ajhg.2013.02.001
87. Teixeira MT, Arneric M, Sperisen P, et al. Telomere length homeostasis is achieved via a switch between telomerase-extendible and -nonextendible states. *Cell.* 2004;117(3):323–335. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00334-4
88. Van Steensel B, De Lange T. Control of telomere length by the human telomeric protein TRF1. *Nature.* 1997;385(6618):740–743. DOI: 10.1038/385740a0
89. Smogorzewska A, van Steensel B, Bianchi A, et al. Control of human telomere length by TRF1 and TRF2. *Mol Cell Biol.* 2000;20(5):1659–1668. DOI: 10.1128/MCB.20.5.1659-1668.2000
90. Maeda T, Kurita R, Yokoo T, et al. Telomerase inhibition promotes an initial step of cell differentiation of primate embryonic stem cell. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;407(3):491–494. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.03.044
91. Saeed H, Iqtedar M. Stem cell function and maintenance — ends that matter: Role of telomeres and telomerase. *J Biosci.* 2013;38(3):641–649. DOI: 10.1007/s12038-013-9346-3
92. Collins K, Mitchell JR. Telomerase in the human organism. *Oncogene.* 2002;21(4):564–579. DOI: 10.1038/sj.onc.1205083
93. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science.* 1992;266(5193):2011–2015. DOI: 10.1126/science.7605428
94. Yashima K, Maitra A, Rogers BB, et al. Expression of the RNA component of telomerase during human development and differentiation. *Cell Growth Differ.* 1998;9(9):805–813.
95. Wright DL, Jones EL, Mayer JF, et al. Characterization of telomerase activity in the human oocyte and preimplantation embryo. *Mol Hum Reprod.* 2001;7(10):947–955. DOI: 10.1093/molehr/7.10.947
96. Izadyar F, Wong J, Maki C, et al. Identification and characterization of repopulating spermatogonial stem cells from the adult human testis. *Hum Reprod.* 2011;26(6):1296–1306. DOI: 10.1093/humrep/der026
97. Reig-Viader R, Capilla L, Vila-Cejudo M, et al. Telomere homeostasis is compromised in spermatocytes from patients with idiopathic infertility. *J Urol.* 2014;194(1):171. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.005

98. Liu L, Bailey SM, Okuka M, et al. Telomere lengthening early in development. *Nat Cell Biol.* 2007;9(12):1436–1441. DOI: 10.1038/ncb1664
99. Dunham MA, Neumann AA, Fasching CL, Reddel RR. Telomere maintenance by recombination in human cells. *Nat Genet.* 2000;26(4):447–450. DOI: 10.1038/82586
100. Bryan TM, Englezou A, Dalla-Pozza L, et al. Evidence for an alternative mechanism for maintaining telomere length in human tumors and tumor-derived cell lines. *Nature Med.* 1997;3:1271–1274. DOI: 10.1038/nm1197-1271
101. Wang RC, Smogorzewska A, De Lange T. Homologous recombination generates T-loop-sized deletions at human telomeres. *Cell.* 2004;119(3):355–368. DOI: 10.1016/j.cell.2004.10.011
102. Nabetani A, Ishikawa F. Unusual telomeric DNAs in human telomerase-negative immortalized cells. *Mol Cell Biol.* 2009;29(3):703–713. DOI: 10.1128/MCB.00603-08
103. Ogino H, Nakabayashi K, Suzuki M, et al. Release of telomeric DNA from chromosomes in immortal human cells lacking telomerase activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;248(2):223–227. DOI: 10.1006/bbrc.1998.8875
104. Perrem K, Colgin LM, Neumann AA, et al. Coexistence of alternative lengthening of telomeres and telomerase in hTERT-transfected GM847 cells. *Mol Cell Biol.* 2001;21(12):3862–3875. DOI: 10.1128/MCB.21.12.3862-3875.2001
105. Londono-Vallejo JA, Der-Sarkissian H, Cazes L, et al. Alternative lengthening of telomeres is characterized by high rates of telomeric exchange. *Cancer Res.* 2004;64(7):2324–2327. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-4035
106. Cesare AJ, Reddel RR. Alternative lengthening of telomeres: models, mechanisms and implications. *Nat Rev Genet.* 2010;11(5):319–430. DOI: 10.1038/nrg2763
107. Blagoev KB, Goodwin EH. Telomere exchange and asymmetric segregation of chromosomes can account for the unlimited proliferative potential of ALT cell populations. *DNA Repair.* 2008;7(2):199–204. DOI: 10.1016/j.dnarep.2007.09.012
108. Henson JD, Cao Y, Huschtscha LI, et al. DNA C-circles are specific and quantifiable markers of alternative-lengthening-of-telomeres activity. *Nat Biotechnol.* 2009;27(12):1181–1185. DOI: 10.1038/nbt.1587
109. Muntoni A, Neumann AA, Hills M, Reddel RR. Telomere elongation involves intra-molecular DNA replication in cells utilizing alternative lengthening of telomeres. *Hum Mol Genet.* 2009;18(6):1017–1027. DOI: 10.1093/hmg/ddn436
110. De Silanes IL, Grana O, De Bonis ML, et al. Identification of TERRA locus unveils a telomere protection role through association to nearly all chromosomes. *Nat Commun.* 2014;5(1):1–13. DOI: 10.1038/ncomms5723
111. Nergadze SG, Farnung BO, Wischnewski H, et al. CpG-island promoters drive transcription of human telomeres. *RNA.* 2009;15(12):2186–2194. DOI: 10.1261/rna.1748309
112. Schoeftner S, Blasco MA. Developmentally regulated transcription of mammalian telomeres by DNA-dependent RNA polymerase II. *Nat Cell Biol.* 2008;10(2):228–236. DOI: 10.1038/ncb1685
113. Porro A, Feuerhahn S, Reichenbach P, Lingner J. Molecular dissection of telomeric repeat-containing RNA biogenesis unveils the presence of distinct and multiple regulatory pathways. *Mol Cell Biol.* 2010;30(20):4808–4817. DOI: 10.1128/MCB.00460-10
114. Arnoult N, Van Beneden A, Decottignies A. Telomere length regulates TERRA levels through increased trimethylation of telomeric H3K9 and HP1 α . *Nat Struct Mol Biol.* 2012;19(9):948–956. DOI: 10.1038/nsmb.2364
115. Sandell LL, Gottschling DE, Zakian VA. Transcription of a yeast telomere alleviates telomere position effect without affecting chromosome stability. *PNAS.* 1994;91(25):12061–12065. DOI: 10.1073/pnas.91.25.12061
116. Pfeiffer V, Lingner J. TERRA promotes telomere shortening through exonuclease 1-mediated resection of chromosome ends. *PLoS Genetics.* 2012;8(6):1002747. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002747
117. Redon S, Reichenbach P, Lingner J. The non-coding RNA TERRA is a natural ligand and direct inhibitor of human telomerase. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(17):5797–5806. DOI: 10.1093/nar/gkq296
118. Redon S, Zemp I, Lingner J. A three-state model for the regulation of telomerase by TERRA and hnRNPA1. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(19):9117–9128. DOI: 10.1093/nar/gkt695
119. Cusanelli E, Romero CAP, Chartrand P. Telomeric noncoding RNA TERRA is induced by telomere shortening to nucleate telomerase molecules at short telomeres. *Mol Cell.* 2013;51(6):780–791. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.08.029
120. Balk B, Maicher A, Dees M, et al. Telomeric RNA-DNA hybrids affect telomere-length dynamics and senescence. *Nat Struct Mol Biol.* 2013;20(10):1199–1205. DOI: 10.1038/nsmb.2662
121. Pfeiffer V, Crittin J, Grolimund L, et al. The THO complex component Thp2 counteracts telomeric R-loops and telomere shortening. *EMBO J.* 2013;32(21):2861–2871. DOI: 10.1038/emboj.2013.217
122. Aguilera A, Garcia-Muse T. R loops: from transcription byproducts to threats to genome stability. *Mol Cell.* 2012;46(2):115–124. DOI: 10.1016/j.molcel.2012.04.009
123. Hamperl S, Cimprich KA. Conflict resolution in the genome: how transcription and replication make it work. *Cell.* 2016;167(6):1455–1467. DOI: 10.1016/j.cell.2016.09.053
124. Gonzalo S, Garcia-Cao M, Fraga MF, et al. Role of the RB1 family in stabilizing histone methylation at constitutive heterochromatin. *Nature Cell Biol.* 2005;7:420–428. DOI: 10.1038/ncb1235
125. Garcia-Cao M, O'Sullivan R, Peters AH, et al. Epigenetic regulation of telomere length in mammalian cells by the Suv39h1 and Suv39h2 histone methyltransferases. *Nat Genet.* 2004;36(1):94–99. DOI: 10.1038/ng1278
126. Benetti R, Garcia-Cao M, Blasco MA. Telomere length regulates the epigenetic status of mammalian telomeres and subtelomeres. *Nat Genet.* 2007;39(2):243–250. DOI: 10.1038/ng1952
127. Ancelin K, Brunori M, Bauwens S, et al. Targeting assay to study the cis functions of human telomeric proteins: evidence for inhibition of telomerase by TRF1 and for activation of telomere degradation by TRF2. *Mol Cell Biol.* 2002;22(10):3474–3487. DOI: 10.1128/MCB.22.10.3474-3487.2002
128. Loayza D, De Lange T. POT1 as a terminal transducer of TRF1 telomere length control. *Nature.* 2003;423(6943):1013–1018. DOI: 10.1038/nature01688
129. Blanco R, Munoz P, Flores JM, et al. Telomerase abrogation dramatically accelerates TRF2-induced epithelial carcinogenesis. *Genes and Development.* 2007;21(2):206–220. DOI: 10.1101/gad.406207
130. Netzer C, Rieger L, Brero A, et al. SALL1, the gene mutated in Townes-Brocks syndrome, encodes a transcriptional repressor

- which interacts with TRF1/PIN2 and localizes to pericentromeric heterochromatin. *Hum Mol Genet.* 2001;10(26):3017–3024. DOI: 10.1093/hmg/10.26.3017
- 131.** Kaminker P, Plachot C, Kim S-H, et al. Higher-order nuclear organization in growth arrest of human mammary epithelial cells: a novel role for telomere-associated protein TIN2. *J Cell Sci.* 2005;118(6):1321–1330. DOI: 10.1242/jcs.01709
- 132.** Brock GJR, Charlton J, Bird A. Densely methylated sequences that are preferentially localized at telomere-proximal regions of human chromosomes. *Gene.* 1999;240(2):269–277. DOI: 10.1016/S0378-1119(99)00442-4
- 133.** Steinert S, Shay JW, Wright WE. Modification of subtelomeric DNA. *Mol Cell Biol.* 2004;24(10):4571–4580. DOI: 10.1128/MCB.24.10.4571-4580.2004
- 134.** Yehezkel S, Segev Y, Viegas-Pequignot E, et al. Hypomethylation of subtelomeric regions in ICF syndrome is associated with abnormally short telomeres and enhanced transcription from telomeric regions. *Hum Mol Genet.* 2008;17(18):2776–2789. DOI: 10.1093/hmg/ddn177
- 135.** Ng LJ, Cropley JE, Pickett HA, Reddel RR. Telomerase activity is associated with an increase in DNA methylation at the proximal subtelomere and a reduction in telomeric transcription. *Nucleic Acids Res.* 2009;37(4):1152–1159. DOI: 10.1093/nar/gkn1030
- 136.** Farnung BO, Brun CM, Arora R, et al. Telomerase efficiently elongates highly transcribing telomeres in human cancer cells. *PLoS One.* 2012;7(4): e35714. DOI: 10.1371/journal.pone.0035714
- 137.** Gonzalo S, Jaco I, Fraga MF, et al. DNA methyltransferases control telomere length and telomere recombination in mammalian cells. *Nat Cell Biol.* 2006;8:416–424. DOI: 10.1038/ncb1386
- 138.** Hastie ND, Dempster M, Dunlop MG., et al. Telomere reduction in human colorectal carcinoma and with ageing. *Nature.* 1990;346:866–868. DOI: 10.1038/346866a0
- 139.** Dlouha D, Maluskova J, Kralova Lesna I, et al. Comparison of the relative telomere length measured in leukocytes and eleven different human tissues. *Physiol Res.* 2014;63(3):343–350. DOI: 10.33549/physiolres.932856
- 140.** Lin J, Cheon J, Brown R, et al. Systematic and cell type-specific telomere length changes in subsets of lymphocytes. *J Immunol Res.* 2016;2016:5371050. DOI: 10.1155/2016/5371050
- 141.** Keefe DL, Franco S, Liu L, et al. Telomere length predicts embryo fragmentation after in vitro fertilization in women — Toward a telomere theory of reproductive aging in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(4):1256–1260. DOI: 10.1016/j.ajog.2005.01.036
- 142.** Keefe DL, Liu L, Marquard K. Telomeres and aging-related meiotic dysfunction in women. *Cell Mol Life Sci.* 2007;64:139–143. DOI: 10.1007/s00018-006-6466-z
- 143.** Treff NR, Su J, Taylor D, Scott RT Jr. Telomere DNA deficiency is associated with development of human embryonic aneuploidy. *PLoS Genet.* 2011;7: e1002161. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002161
- 144.** Keefe DL. Telomeres and genomic instability during early development. *Eur J Med Genet.* 2020;63(2):103638. DOI: 10.1016/j.ejmg.2019.03.002
- 145.** Wang F, Pan X, Kalmbach K, et al. Robust measurement of telomere length in single cells. *PNAS USA.* 2013;110(21):1906–1912. DOI: 10.1073/pnas.1306639110
- 146.** Polani PE, Crolla JA. A test of the production line hypothesis of mammalian oogenesis. *Hum Genet.* 1991;88(1):64–70. DOI: 10.1007/BF00204931
- 147.** Liu J, Liu M, Ye X, et al. Delay in oocyte aging in mice by the antioxidant N-acetyl-L-cysteine (NAC). *Hum Reprod.* 2012;27(5): 1411–1420. DOI: 10.1093/humrep/des019
- 148.** Cherif H, Tarry JL, Ozanne SE, Hales CN. Ageing and telomeres: A study into organ- and gender-specific telomere shortening. *Nucleic Acids Res.* 2003;31(5):1576–1583. DOI: 10.1093/nar/gkg208
- 149.** Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Gardner JP, et al. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Am J Epidemiol.* 2007;165(1):14–21. DOI: 10.1093/aje/kwj346
- 150.** Nawrot TS, Staessen JA, Gardner JP, Aviv A. Telomere length and possible link to X chromosome. *Lancet.* 2004. Vol. 363, No. 9408. P. 507–510. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15535-9
- 151.** Bischoff C, Petersen HC, Graakjaer J, et al. No association between telomere length and survival among the elderly and oldest old. *Epidemiology.* 2006;17(2):190–194. DOI: 10.1097/01.ede.0000199436.55248.10
- 152.** de Frutos C, Lopez-Cardona AP, Balvis NF, et al. Spermatozoa telomeres determine telomere length in early embryos and offspring. *Reproduction.* 2016;151(1):1–7. DOI: 10.1530/REP-15-0375
- 153.** Keefe DL. Telomeres, reproductive aging, and genomic instability during early development. *Reprod Sci.* 2016;23(12):1612–1615. DOI: 10.1177/1933719116676397
- 154.** Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, et al. Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *PNAS USA.* 1992;89(21):10114–10118. DOI: 10.1073/pnas.89.21.10114
- 155.** Baird DM, Britt-Compton B, Rowson J, et al. Telomere instability in the male germline. *Hum Mol Genet.* 2006;15(1):45–51. DOI: 10.1093/hmg/ddi424
- 156.** Kimura M, Cherkas LF, Kato BS, et al. Offspring's leukocyte telomere length, paternal age, and telomere elongation in sperm. *PLoS Genetics.* 2008;4(2): e37. DOI: 10.1371/journal.pgen.0040037
- 157.** Aston KI, Hunt SC, Susser E, et al. Divergence of sperm and leukocyte age-dependent telomere dynamics: Implications for male-driven evolution of telomere length in humans. *Mol Hum Reprod.* 2012;18(11):517–522. DOI: 10.1093/molehr/gas028
- 158.** Antunes DMF, Kalmbach KH, Wang F, et al. A single-cell assay for telomere DNA content shows increasing telomere length heterogeneity, as well as increasing mean telomere length in human spermatozoa with advancing age. *J Assist Reprod Genet.* 2015;32(11):1685–1690. DOI: 10.1007/s10815-015-0574-3
- 159.** Albertini DF, Combelles CM, Benecchi E, Carabatsos MJ. Cellular basis for paracrine regulation of ovarian follicle development. *Reproduction.* 2001;121(5):647–53. DOI: 10.1530/rep.0.1210647
- 160.** Wang W, Chen H, Li R, et al. Telomerase activity is more significant for predicting the outcome of IVF treatment than telomere length in granulosa cells. *Reproduction.* 2014;147(5):649–657. DOI: 10.1530/REP-13-0223
- 161.** Cheng E-H, Chen S-U, Lee T-H, et al. Evaluation of telomere length in cumulus cells as a potential biomarker of oocyte and embryo quality. *Hum Reprod.* 2013;28(4):929–936. DOI: 10.1093/humrep/det004
- 162.** Bakaysa SL, Mucci LA, Slagboom PE, et al. Telomere length predicts survival independent of genetic influences. *Aging Cell.* 2007;6(6):769–774. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2007.00340.x
- 163.** Njajou OT, Cawthon RM, Damcott CM, et al. Telomere length is paternally inherited and is associated with parental lifespan. *PNAS USA.* 2007;104(29):12135–12139. DOI: 10.1073/pnas.0702703104
- 164.** Graakjaer J, Bischoff C, Korsholm L, et al. The pattern of chromosome-specific variations in telomere length in humans is determined by inherited, telomere-near factors and is main-

- tained throughout life. *Mech Ageing Dev.* 2003;124(5):629–640. DOI: 10.1016/s0047-6374(03)00081-2
- 165.** Slagboom PE, Droog S, Boomsma DI. Genetic determination of telomere size in humans: A twin study of three age groups. *Am J Hum Genet.* 1994;55(5):876–882.
- 166.** Graakjaer J, Pascoe L, Der-Sarkissian H, et al. The relative lengths of individual telomeres are defined in the zygote and strictly maintained during life. *Ageing Cell.* 2004;3(3):97–102. DOI: 10.1111/j.1474-9728.2004.00093.x
- 167.** Graakjaer J, Londono-Vallejo JA, Christensen K, Kolvraa S. The pattern of chromosome-specific variations in telomere length in humans shows signs of heritability and is maintained through life. *PNAS.* 2006;1067(1):311–316. DOI: 10.1196/annals.1354.042
- 168.** Factor-Litvak P, Susser E, Kezios K, et al. Leukocyte telomere length in newborns: implications for the role of telomeres in human disease. *Pediatrics.* 2016;137(4): e20153927. DOI: 10.1542/peds.2015-3927
- 169.** Benetos A, Dalgard C, Labat C, et al. Sex difference in leukocyte telomere length is ablated in opposite-sex co-twins. *Int J Epidemiol.* 2014;43(6):1799–1805. DOI: 10.1093/ije/dyu146
- 170.** Li H, Simpson ER, Liu J-P. Oestrogen, telomerase, ovarian ageing and cancer. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010;37(1):78–82. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05238.x
- 171.** Entringer S, Epel ES, Lin J, et al. Maternal estriol concentrations in early gestation predict infant telomere length. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):267–273. DOI: 10.1210/jc.2014-2744
- 172.** Martens DS, Plusquin M, Gyselaers W, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and newborn telomere length. *BMC Med.* 2016;14:148. DOI: 10.1186/s12916-016-0689-0
- 173.** Entringer S, Epel ES, Lin J, et al. Maternal folate concentration in early pregnancy and newborn telomere length. *Ann Nutr Metab.* 2015;66:202–208. DOI: 10.1159/000381925
- 174.** Kim J-H, Kim GJ, Lee D, et al. Higher maternal vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomeres in newborns. *Matern Child Nutr.* 2018;14: e12475. DOI: 10.1111/mcn.12475
- 175.** Daneels L, Martens DS, Arredouani S, et al. Maternal vitamin D and newborn telomere length. *Nutrients.* 2021;13(6):2012. DOI: 10.3390/nu13062012
- 176.** Lau C, Anitole K, Hodes C, et al. Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol Sci.* 2007;99(2): 366–394. DOI: 10.1093/toxsci/kfm128
- 177.** Pan D, Shao Y, Song Y, et al. Association between maternal per- and polyfluoroalkyl substance exposure and newborn telomere length: Effect modification by birth seasons. *Environ Int.* 2022;161:107125. DOI: 10.1016/j.envint.2022.107125
- 178.** Chen T, Zhang L, Yue J-Q, et al. Prenatal PFOS exposure induces oxidative stress and apoptosis in the lung of rat off-spring. *Reprod Toxicol.* 2012;33(4):538–545. DOI: 10.1016/j.reprotox.2011.03.003
- 179.** Watad A, Azrielant S, Bragazzi NL, et al. Seasonality and autoimmune diseases: The contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity. *J Autoimmun.* 2017;82:13–30. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.06.001
- 180.** Cohen S, Kamarck T, Mermelstein R. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav.* 1983;24(4):385–396. DOI: 10.2307/2136404
- 181.** Nast I, Bolten M, Meinschmidt G, Hellhammer DH. How to measure prenatal stress? A systematic review of psychometric instruments to assess psychosocial stress during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013;27(4):313–322. DOI: 10.1111/ppe.12051
- 182.** Marchetto NM, Glynn RA, Ferry ML, et al. Prenatal stress and newborn telomere length. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1): 94-e1–94-e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.177
- 183.** Send TS, Gilles M, Codd V, et al. Telomere length in newborns is related to maternal stress during pregnancy. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42:2407–2413. DOI: 10.1038/npp.2017.73
- 184.** Carroll JE, Mahrer NE, Shalowitz M, et al. Prenatal maternal stress prospectively relates to shorter child buccal cell telomere length. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;121:104841. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104841
- 185.** Xu J, Ye J, Wu Y, et al. Reduced fetal telomere length in gestational diabetes. *PLoS one.* 2014;9(1):e86161. DOI: 10.1371/journal.pone.0086161
- 186.** Kinalski M, Śledziwski A, Telejko B, et al. Lipid peroxidation, antioxidant defence and acid-base status in cord blood at birth: the influence of diabetes. *Horm Metab Res.* 2001;33(4):227–231. DOI: 10.1055/s-2001-14953
- 187.** Sobki SH, Al-Senaïdy AM, Al-Shammari TA, et al. Impact of gestational diabetes on lipid profiling and indices of oxidative stress in maternal and cord plasma. *Saudi Med J.* 2004;25(7):876–880.
- 188.** Benetos A, Kark JD, Susser E, et al. Tracking and fixed ranking of leukocyte telomere length across the adult life course. *Ageing Cell.* 2013;12(4):615–621. DOI: 10.1111/accel.12086
- 189.** Barnes RP, Fouquier E, Opresko PL. The impact of oxidative DNA damage and stress on telomere homeostasis. *Mech Ageing Dev.* 2019;177:37–45. DOI: 10.1016/j.mad.2018.03.013
- 190.** Ghimire S, Hill CV, Sy FS, Rodriguez R. Decline in telomere length by age and effect modification by gender, allostatic load and comorbidities in National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2002). *PLoS One.* 2019;14(8): e0221690. DOI: 10.1371/journal.pone.0221690
- 191.** Simon NM, Smoller JW, McNamara KL, et al. Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biol Psychiatry.* 2006;60(5):432–435. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.02.004
- 192.** Shalev I, Moffitt TE, Sugden K, et al. Exposure to violence during childhood is associated with telomere erosion from 5 to 10 years of age: a longitudinal study. *Mol Psychiatry.* 2013;18(5):576–581. DOI: 10.1038/mp.2012.32
- 193.** Puterman E, Lin J, Blackburn E, et al. The power of exercise: buffering the effect of chronic stress on telomere length. *PLoS One.* 2010;5(5): e10837. DOI: 10.1371/journal.pone.0010837
- 194.** McGrath M, Wong JYY, Michaud D, et al. Telomere length, cigarette smoking, and bladder cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Prevent Biomark.* 2007;16(4):815–819. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0961
- 195.** Pavanello S, Hoxha M, Dioni L, et al. Shortened telomeres in individuals with abuse in alcohol consumption. *Int J Cancer.* 2011;129(4):983–992. DOI: 10.1002/ijc.25999
- 196.** Carulli L, Anzivino C, Baldelli E, et al. Telomere length elongation after weight loss intervention in obese adults. *Mol Genet Metabol.* 2016;118(2):138–142. DOI: 10.1016/j.ymgme.2016.04.003
- 197.** Ikeda H, Aida J, Hatamochi A, et al. Quantitative fluorescence in situ hybridization measurement of telomere length in skin with/without sun exposure or actinic keratosis. *Hum Pathol.* 2014;45(3): 473–480. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.10.009
- 198.** Kesäniemi J, Lavrinienko A, Tukalenko E, et al. Exposure to environmental radionuclides associates with tissue-specific impacts on telomerase expression and telomere length. *Sci Rep.* 2019;9(1):850. DOI: 10.1038/s41598-018-37164-8
- 199.** Ilyenko I, Lyaskivska O, Bazyka D. Analysis of relative telomere length and apoptosis in humans exposed to ionising radiation. *Exp Oncol.* 2011;33(4):235–238.

- 200.** Lustig A, Shterev I, Geyer S, et al. Long term effects of radiation exposure on telomere lengths of leukocytes and its associated biomarkers among atomic-bomb survivors. *Oncotarget*. 2016;7(26):38988–38998. DOI: 10.18632/oncotarget.880
- 201.** McKenna MJ, Robinson E, Taylor L, et al. Chromosome translocations, inversions and telomere length for retrospective biodosimetry on exposed U.S. Atomic veterans. *Radiat Res*. 2019;191(4):311–322. DOI: 10.1667/RR15240.1
- 202.** Liu B, Sun Y, Xu G, et al. Association between body iron status and leukocyte telomere length, a biomarker of biological aging, in a nationally representative sample of US adults. *J Acad Nutr Diet*. 2019;119(4):617–625. DOI: 10.1016/j.jand.2018.09.007
- 203.** Pottier G, Viau M, Ricoul M, et al. Lead exposure induces telomere instability in human cells. *PLoS one*. 2013;8(6):e67501. DOI: 10.1371/journal.pone.0067501
- 204.** Nomura SJ, Robien K, Zota AR. Serum folate, vitamin B-12, vitamin A, γ -tocopherol, α -tocopherol, and carotenoids do not modify associations between cadmium exposure and leukocyte telomere length in the general US adult population. *J Nutr*. 2017;147(4):538–548. DOI: 10.3945/jn.116.243162
- 205.** Wu Y, Liu Y, Ni N, et al. High lead exposure is associated with telomere length shortening in Chinese battery manufacturing plant workers. *Occup Environ Med*. 2012;69(8):557–563. DOI: 10.1136/oemed-2011-100478
- 206.** Pawlas N, Płachetka A, Kozłowska A, et al. Telomere length, telomerase expression, and oxidative stress in lead smelters. *Toxicol Ind Health*. 2016;32(12):1961–1970. DOI: 10.1177/0748233715601758
- 207.** de Souza MR, Kahl VFS, Rohr P, et al. Shorter telomere length and DNA hypermethylation in peripheral blood cells of coal workers. *Mutat Res / Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2018;836(B):36–41. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2018.03.009
- 208.** Rohr P, da Silva J, da Silva FR, et al. Evaluation of genetic damage in open-cast coal mine workers using the buccal micronucleus cytome assay. *Environ Mol Mutagen*. 2013;54(1):65–71. DOI: 10.1002/em.21744
- 209.** Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging*. 2018;4(4):267–285. DOI: 10.3233/NHA-170030
- 210.** DeJong EN, Surette MG, Bowdish DME. The gut microbiota and unhealthy aging: disentangling cause from consequence. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):180–189. DOI: 10.1016/j.chom.2020.07.013
- 211.** Chen S-S, Liao X-M, Wei Q-Z, et al. Associations of the gut microbiota composition and fecal short-chain fatty acids with leukocyte telomere length in children aged 6–9 years old in Guangzhou, China: A cross-sectional study. *J Nutr*. 2022;152(6):1549–1559. DOI: 10.1093/jn/nxac063
- 212.** Dowd JB, Bosch JA, Steptoe A, et al. Persistent herpesvirus infections and telomere attrition over 3 years in the Whitehall II cohort. *J Infect Dis*. 2017;216(5):565–572. DOI: 10.1093/infdis/jix255
- 213.** Trevisan M, Matkovic U, Cusinato R, et al. Human cytomegalovirus productively infects adrenocortical cells and induces an early cortisol response. *J Cell Physiol*. 2009;221(3):629–641. DOI: 10.1002/jcp.21896
- 214.** Choi J, Fauci SR, Effros RB. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol. *Brain Behav Immun*. 2008;22(4):600–605. DOI: 10.1016/j.bbi.2007.12.004
- 215.** Shu Y, Wu M, Yang S, et al. Association of dietary selenium intake with telomere length in middle-aged and older adults. *Clin Nutr*. 2020;39(10):3086–3091. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.014
- 216.** Lin Z, Gao H, Wang B, et al. Dietary copper intake and its association with telomere length: a population based study. *Front Endocrinol*. 2018;9:404. DOI: 10.3389/fendo.2018.00404
- 217.** Furumoto K, Inoue E, Nagao N, et al. Age-dependent telomere shortening is slowed down by enrichment of intracellular vitamin C via suppression of oxidative stress. *Life Sci*. 1998;63(11):935–948. DOI: 10.1016/S0024-3205(98)00351-8
- 218.** Shin C, Baik I. Leukocyte telomere length is associated with serum vitamin B₁₂ and homocysteine levels in older adults with the presence of systemic inflammation. *Clin Nutr Res*. 2016;5(1):7–14. DOI: 10.7762/cnr.2016.5.1.7
- 219.** Lee J-Y, Shin C, Baik I. Longitudinal associations between micronutrient consumption and leukocyte telomere length. *J Hum Nutr Dietet*. 2017;30(2):236–243. DOI: 10.1111/jhn.12403
- 220.** Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(5):1420–1425. DOI: 10.1093/ajcn/86.5.1420
- 221.** Oyama J-I, Shiraki A, Nishikido T, et al. EGCG, a green tea catechin, attenuates the progression of heart failure induced by the heart/muscle-specific deletion of MnSOD in mice. *J Cardiology*. 2017;69(2):417–427. DOI: 10.1016/j.jcc.2016.05.019
- 222.** Coussons-Read ME, Lobel M, Carey JC, et al. The occurrence of preterm delivery is linked to pregnancy-specific distress and elevated inflammatory markers across gestation. *Brain Behav Immun*. 2012;26(4):650–659. DOI: 10.1016/j.bbi.2012.02.009
- 223.** Ross KM, Cole SW, Carroll JE, Schetter C.D. Elevated pro-inflammatory gene expression in the third trimester of pregnancy in mothers who experienced stressful life events. *Brain Behav Immun*. 2019;76:97–103. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.11.009
- 224.** Rakers F, Rupprecht S, Dreiling M, et al. Transfer of maternal psychosocial stress to the fetus. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;117:185–197. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.02.019
- 225.** McCloskey K, Ponsonby A-L, Collier F, et al. The association between higher maternal pre-pregnancy body mass index and increased birth weight, adiposity and inflammation in the newborn. *Pediatr Obes*. 2018;13(1):46–53. DOI: 10.1111/ijpo.12187
- 226.** Lieu PT, Heiskala M, Peterson PA, Yang Y. The roles of iron in health and disease. *Mol Asp Med*. 2001;22(1–2):1–87. DOI: 10.1016/S0098-2997(00)00006-6
- 227.** Hartwig A. Mechanisms in cadmium-induced carcinogenicity: recent insights. *Biometals*. 2010;23(5):951–960. DOI: 10.1007/s10534-010-9330-4
- 228.** Rochette PJ, Brash DE. Human telomeres are hypersensitive to UV-induced DNA Damage and refractory to repair. *PLoS Genetics*. 2010;6(4):e1000926. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000926
- 229.** Ma H-M, Liu W, Zhang P, et al. Human skin fibroblast telomeres are shortened after ultraviolet irradiation. *J Int Med Res*. 2012;40(5):1871–1877. DOI: 10.1177/030006051204000526
- 230.** Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxidants and Redox Signaling*. 2012;16(7):705–743. DOI: 10.1089/ars.2011.4145
- 231.** Tainer JA, Getzoff ED, Richardson JS, Richardson D.C. Structure and mechanism of copper, zinc superoxide dismutase. *Nature*. 1983;306:284–287. DOI: 10.1038/306284a0
- 232.** Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15:1583–606. DOI: 10.1089/ars.2011.3999

- 233.** Werner C, Fürster T, Widmann T, et al. Physical exercise prevents cellular senescence in circulating leukocytes and in the vessel wall. *Circulation*. 2009;120(24):2438–2447. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.861005
- 234.** Hagman M, Werner C, Kamp K, et al. Reduced telomere shortening in lifelong trained male football players compared to age-matched inactive controls. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(6):738–749. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.05.009
- 235.** Denham J, Sellami M. Exercise training increases telomerase reverse transcriptase gene expression and telomerase activity: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2021;70:101411. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101411
- 236.** Gidron Y, Russ K, Tissarchondou H, Warner J. The relation between psychological factors and DNA-damage: a critical review. *Biol Psychology*. 2006;72(3):291–304. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2005.11.011
- 237.** Li G, He H. Hormesis, allostatic buffering capacity and physiological mechanism of physical activity: a new theoretic framework. *Med Hypotheses*. 2009;72(5):527–532. DOI: 10.1016/j.mehy.2008.12.037
- 238.** Wang Z, Rhee DB, Lu J, et al. Characterization of oxidative guanine damage and repair in mammalian telomeres. *PLoS Genetics*. 2010;6(5): e1000951. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000951
- 239.** Fouquerel E, Barnes RP, Uttam S, et al. Targeted and persistent 8-oxoguanine base damage at telomeres promotes telomere loss and crisis. *Mol Cell*. 2019;75(1):117–130. DOI: 10.1016/j.molcel.2019.04.024
- 240.** Lazzarini-Denchi E, Sfeir A. Stop pulling my strings — what telomeres taught us about the DNA damage response. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2016;17(6):364–378. DOI: 10.1038/nrm.2016.43
- 241.** Petersen S, Saretzki G, von Zglinicki T. Preferential accumulation of single-stranded regions in telomeres of human fibroblasts. *Exp Cell Res*. 1998;239(1):152–160. DOI: 10.1006/excr.1997.3893
- 242.** Richter T, Saretzki G, Nelson G, et al. TRF2 overexpression diminishes repair of telomeric single-strand breaks and accelerates telomere shortening in human fibroblasts. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(4):340–345. DOI: 10.1016/j.mad.2007.02.003
- 243.** Karlseder J, Hoke K, Mirzoeva OK, et al. The telomeric protein TRF2 binds the ATM kinase and can inhibit the ATM-dependent DNA damage response. *PLoS Biol*. 2004;2(8): e240. DOI: 10.1371/journal.pbio.0020240
- 244.** Fotiadou P, Henegariu O, Sweasy JB, et al. DNA polymerase β interacts with TRF2 and induces telomere dysfunction in a murine mammary cell line. *Cancer Res*. 2004;64(11):3830–3837. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0136
- 245.** Tchirkov A, Lansdorp PM. Role of oxidative stress in telomere shortening in cultured fibroblasts from normal individuals and patients with ataxia–telangiectasia. *Hum Mol Genet*. 2003;12(3): 227–232. DOI: 10.1093/hmg/ddg023
- 246.** Haendeler J, Hoffmann J, Brandes RP, et al. Hydrogen peroxide triggers nuclear export of telomerase reverse transcriptase via Src kinase family-dependent phosphorylation of tyrosine 707. *Mol Cell Biol*. 2003;23(13):4598–4610. DOI: 10.1128/MCB.23.13.4598-4610.2003
- 247.** Haendeler J, Dröse S, Büchner N, et al. Mitochondrial telomerase reverse transcriptase binds to and protects mitochondrial DNA and function from damage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(6):929–935. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.185546
- 248.** Miwa S, Czapiewski R, Wan T, et al. Decreased mTOR signaling reduces mitochondrial ROS in brain via accumulation of the telomerase protein TERT within mitochondria. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(10):2551–2567. DOI: 10.18632/aging.101089
- 249.** Maida Y, Yasukawa M, Furuuchi M, et al. An RNA-dependent RNA polymerase formed by TERT and the RMRP RNA. *Nature*. 2009;461(7261):230–235. DOI: 10.1038/nature08283
- 250.** Sharma NK, Reyes A, Green P, et al. Human telomerase acts as a hTR-independent reverse transcriptase in mitochondria. *Nucleic Acids Res*. 2012;40(2):712–725. DOI: 10.1093/nar/gkr758
- 251.** Ahmed S, Passos JF, Birket MJ, et al. Telomerase does not counteract telomere shortening but protects mitochondrial function under oxidative stress. *J Cell Sci*. 2008;121(7):1046–1053. DOI: 10.1242/jcs.019372
- 252.** Hofer T, Seo AY, Prudencio M, Leeuwenburgh C. A method to determine RNA and DNA oxidation simultaneously by HPLC-ECD: greater RNA than DNA oxidation in rat liver after doxorubicin administration. *Biol Chem*. 2006;387(1):103–111. DOI: 10.1515/BC.2006.014
- 253.** Huang H-Y, Wang S-R, Wu L-Y, et al. Biochemical insights into the role of guanosine oxidation on RNA G-quadruplex. *CCS Chemistry*. 2020;2(6):605–612. DOI: 10.31635/ccschem.020.202000173
- 254.** Floyd RA, Hensley K, Jaffery F, et al. Increased oxidative stress brought on by pro-inflammatory cytokines in neurodegenerative processes and the protective role of nitronone-based free radical traps. *Life Sci*. 1999;65(18–19):1893–1899. DOI: 10.1016/S0024-3205(99)00443-9
- 255.** Beyne-Rauzy O, Prade-Houdellier N, Demur C, et al. Tumor necrosis factor- α inhibits hTERT gene expression in human myeloid normal and leukemic cells. *Blood*. 2005;106(9):3200–3205. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1386
- 256.** Oikawa S, Kawanishi S. Site-specific DNA damage at GGG sequence by oxidative stress may accelerate telomere shortening. *FEBS Letters*. 1999;453(3):365–368. DOI: 10.1016/S0014-5793(99)00748-6
- 257.** Kawanishi S, Oikawa S. Mechanism of telomere shortening by oxidative stress. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1019(1):278–284. DOI: 10.1196/annals.1297.047

ОБ АВТОРАХ

***Михаил Игоревич Крапивин**, мл. научн. сотр.;
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1693-5973>;
eLibrary SPIN: 4989-1932; Scopus: 56507166200;
e-mail: krapivin-mihail@mail.ru

AUTHORS' INFO

Mikhail I. Krapivin, Junior Researcher;
address: 3, Mendeleevskaya line, 199034, Saint Petersburg, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1693-5973>;
eLibrary SPIN: 4989-1932; Scopus: 56507166200;
e-mail: krapivin-mihail@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОБ АВТОРАХ

Янина Максимовна Сагурова, мл. научн. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4947-8171>;
eLibrary SPIN: 8908-7033; Scopus: 57212446052;
e-mail: yanina.sagurova96@mail.ru

Ольга Алексеевна Ефимова, канд. биол. наук, заведующая лабораторией цитогенетики и цитогеномики репродукции;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4495-0983>;
eLibrary SPIN: 6959-5014; Scopus: 14013324600;
e-mail: efimova_o82@mail.ru

Андрей Владимирович Тихонов, канд. биол. наук, научн. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2557-6642>;
eLibrary SPIN: 3170-2629; Scopus: 57191821068;
e-mail: tixonov5790@gmail.com

Анна Андреевна Пендина, канд. биол. наук, ст. научн. сотр.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9182-9188>;
eLibrary SPIN: 3123-2133; Scopus: 6506976983;
e-mail: pendina@mail.ru

AUTHORS' INFO

Yanina M. Sagurova, Junior Researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4947-8171>;
eLibrary SPIN: 8908-7033; Scopus: 57212446052;
e-mail: yanina.sagurova96@mail.ru

Olga A. Efimova, Cand. Sci. (Biol.), Head of laboratory of cytogenetics and cytogenomics of reproduction;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4495-0983>;
eLibrary SPIN: 6959-5014; Scopus: 14013324600;
e-mail: efimova_o82@mail.ru

Andrei V. Tikhonov, Cand. Sci. (Biol.), Researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2557-6642>;
eLibrary SPIN: 3170-2629; Scopus: 57191821068;
e-mail: tixonov5790@gmail.com

Anna A. Pendina, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9182-9188>;
eLibrary SPIN: 3123-2133; Scopus: 6506976983;
e-mail: pendina@mail.ru