

ПАТОЛОГИЯ ТЕЛОМЕР В ОНТОГЕНЕЗЕ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ТЕРНЕРА



© Р.К. Михеев^{1*}, О.Р. Григорян¹, М.С. Панкратова¹, Е.Н. Андреева^{1,2}, Е.В. Шереметьева¹, Ю.С. Абсатарова¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

В медицинской литературе отмечаются попытки проведения исследований *in vivo* с целью подтвердить/опровергнуть ускоренное укорочение теломер у лиц с синдромом Тернера по сравнению с обладателями физиологически нормального кариотипа. Несмотря на весь накопленный клинический опыт ведения пациентов с синдромом Тернера, ключевые омиксные (протеомные и метаболомные) аспекты заболевания остаются «белым пятном». Основными их недостатками являются малый объем и избегание математической оценки корреляции с соматическими заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, пороки развития сердечно-сосудистой системы). В связи с чем организация многолетних международных мультицентровых исследований *in vivo* с привлечением клиницистов и молекулярных биологов и набор обширной выборки пациентов, в т.ч. с «мозаичным» кариотипом, в современной науке являются актуальными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром Тернера; синдром Ульриха–Тернера; теломеры; моносомия; бесплодие; хромосомы; мозаицизм.

TELOMERE PATHOLOGY IN ONTOGENESIS IN PATIENTS WITH TURNER SYNDROME

© Robert K. Mikheev^{1*}, Olga R. Grigoryan¹, Maria S. Pankratova¹, Elena N. Andreeva^{1,2}, Ekaterina V. Sheremetyeva¹, Yulia S. Absatarova¹, Natalya G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology research centre, Moscow, Russia

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

According to present medical databases there many trials to provide *in vivo* researches *in vivo* to confirm/refute shortening process of telomeres among patients with Turner syndrome. Despite the successful clinical experience of providing such patients with Turner syndrome, a lot of omics (proteomic and metabolomic) aspects still stay unclear. Main disadvantages of most researches are small volume and minimized mathematical correlation with chronic disease (coronary heart disease, essential hypertension, cardiovascular malformations). Finally, organization of international prospective multi-centered researches *in vivo* including patients with mosaic karyotype and co-operation between physicians and biologists are optimal solutions for this present problem

KEYWORDS: Turner Syndrom; Ulrich-Turner syndrome; telomeres; monosomy; infertility; chromosomes; mosaicism.

В начале XX в. отечественная медицина пережила экзистенциальный экзамен на выживаемость: несмотря на катастрофические последствия Первой мировой и Гражданской войн, величайшими клиницистами и теоретиками был достигнут прорыв в появлении и развитии новых разделов клинической медицины. Одним из примеров стала организационная деятельность основателя отечественной эндокринологической школы профессора Н.А. Шерешевского (1850–1941). В 1925 г. Н.А. Шерешевский описал 25-летнюю пациентку с необычным фенотипом: длина тела 132 см, отсутствие вторичных половых признаков, короткая шея с крыловидными складками, низкий рост волос, микрогнатия, высокое небо, широко расставленные соски [1]. В 1938 г. эстафету советского ученого «принял» Н. Turner, дополнивший симптомокомплекс такими признаками, как вальгусная деформация локтевых суставов и дисгенезия гонад (яич-

ников). Описанный комплекс симптомов на территории бывшего СССР получил название «синдром Шерешевского–Тернера», в свою очередь, в англоязычной литературе — «синдром Тернера» (англ. «Turner Syndrom»), в немецкоязычной — «синдром Ульриха–Тернера» (нем. «Ulrich–Turner Syndrom») [2].

В 1959 г. знаковым событием стали исследования британского цитогенетика Ch.E. Ford, определившие генетическую первопричину данной аномалии — моносомию по X-хромосоме [1]. По результатам дальнейших генетических исследований, цитогенетические критерии для синдрома Тернера значительно расширились с учетом мозаицизма: в медицинской литературе описано не менее 60 фенотипических вариантов, обусловленных разнообразием лежащих в основе цитогенетических паттернов (45X0 — классический вариант; 46,X,i(Xq) + мозаики с линиями клеток i(Xq); 46,X,del(Xq) + мозаики с линиям

клеток del(Xq); 45X0/46XY; 45X/46XX) [3]. Одним из наиболее характерных признаков для большей части фенотипов является первичное бесплодие, обусловленное развитием первичной недостаточности яичников. В 1966 г. при аутопсийном исследовании abortивного материала зародышей с анеуплоидией Singh и Carr. (1966) была обнаружена сохранность зародышевой ткани яичников в течение I триместра беременности с последующим замещением соединительной тканью [4]; в 2003–2004 гг. Modi, Sane и Bhartiya методом обнаружения апоптотической фрагментации ДНК (TUNEL assay) определили сроки апоптоза зародышевых клеток при синдроме Тернера — с 15-й по 22-ю неделю беременности [5].

В 2006 г. в процессе определения первопричины первичной яичниковой недостаточности зародышевых клеток Keefe, Marquard и Liu выдвинули оригинальную гипотезу о возможной взаимосвязи апоптоза зародышевых клеток и укорочении длины концевых участков хромосом — теломер [6].

Теломеры (термин предложен в 1932 г. американским биологом Германом Джозефом Меллером (1890–1967) представляют собой защитные нуклеопротеидные структуры, выполняющие функцию стабилизации и защиты генетического материала от воздействия внешних неблагоприятных факторов. Длина теломеры составляет в среднем 10–15 килобаз (1 килобаза — 1000 азотистых оснований); данные структуры состоят из множества гексамерных нуклеотидных повторов (TTAGGG), локализованных на 3'-конце ДНК и сопряженных с 6 видами белковых комплексов «шелтеринов» (TRF1, TRF2, TIN2, RAP1, TPP1, POT1) [7, 8]. При репарации ДНК, обусловленной необходимостью поддержания генетического гомеостаза, отмечается укорочение теломер (в среднем на 50–200 нуклеотидных повторов) и в конечном счёте апоптоз, что дает основания описывать теломеры как «своеобразные биологические часы». Соответственно, усугубляющаяся со временем дисфункция теломер влечет за собой фатальные последствия для клеток и для организма в целом: мутации, абберации, активация протоонкогенов с последующим опухолевым ростом.

В связи с тенденцией к персонализации медицины и поиску геномных, протеомных и метаболомных предикторов внутренних болезней активно изучается корреляция длины теломер у пациентов с соматической

патологией: нарушениями углеводного обмена [9, 10], сердечно-сосудистыми заболеваниями [11], воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта [12], ожирением [13–15] и т.д.

Универсальным показателем реализации биологической программы организма является его воспроизводство: в отличие от мужчин, период половой активности которых может длиться до глубокой старости, у женщин данный период ограничен периодом жизни между менархе и снижением овариального резерва с переходом в менопаузу. На основании такой догмы Keefe et al. (2006), Kalmbach et al. (2013) независимо друг от друга выдвинули «теломеразную гипотезу» о физиологической сопутствующей связи между убыванием длины теломеров и объемом овариального резерва в основе формирования первичной яичниковой недостаточности у пациенток с синдромом Тернера [6, 16]. В частности, обсуждался вопрос о заведомо запрограммированном ускоренном укорочении теломер в эмбриональном периоде [17]. Авторы гипотезы предполагают наличие нарушения формирования веретена клеточного деления у организмов с моносомией X0 с участием укороченных теломеров в периоды лептотены, зиготены и перехода к пахитене — ключевых стадий профазы I мейотического деления предшественников ооцитов. При более запущенном укорочении длины теломер, обусловленном прямыми и косвенными межгенными взаимодействиями (в т.ч. и эпигенетическими), активируются сигнальные пути апоптоза и гибели гоноцитов еще на этапе эмбриогенеза.

В 2018 г. совместными усилиями исследователей из Института наследственной патологии (г. Львов, Украина) и Жешувского технологического университета была проведена экспериментальная работа, касавшаяся теории теломер-обусловленного происхождения геномных и хромосомных аббераций при различных формах анеуплоидий [18]. Генетический материал был выделен путем фенол-хлороформной экстракции, высаливания и растворения в трис-ацетатном буфере (pH 8,0) из ворсин хориона 105 образцов abortивного материала (в период между 5–12-й неделями гестации). Относительная длина теломер измерялась с применением полимеразно-цепной реакции в реальном времени (Real-time polymerase chain reaction). Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1. Распределение совокупности abortивного материала по основным нозологическим единицам (Huleyuk et al., 2018)

Механизм выкидыша	Синдром / Кариотип	Число образцов
Самопроизвольный	Физиологическая норма (46,XX/46,XY)	32
	Синдром Кляйнфельтера (69,XXN)	13
	Трисомия 16	13
	Синдром Дауна (трисомия 21)	10
Артифициальный	Синдром Шерешевского–Тернера (45,X0)	12
	Физиологическая норма (46,XX/46,XY)	25

Таблица 2. Относительная длина теломер в абортном материале с различными формами анеуплоидии и нормальным кариотипом (Huleyuk et al., 2018)

Исследуемая группа	Число образцов	Вариабельность	Средняя длина теломер (\pm SEM)
Моносомия (45,X0)	12	0,08–1,66, P>0,05	0,36
Трисомия 21	10	0,11–0,35, P>0,05	0,26
Трисомия 16	13	0,07–0,49, P>0,05	0,28
Триплоидия (69,XXN)	13	0,11–0,37, P>0,05	0,27
46,XX/46,XY (самопроизвольный выкидыш)	32	0,03–2,40, P=0,0015	0,64

По результатам оценки и сравнения относительной длины теломер было выявлено, что длина теломер в образцах с самопроизвольным выкидышем (нормальный кариотип, синдром Тернера, трисомия 21, трисомия 16, триплоидия) в целом достоверно меньше по сравнению с материалом, полученным в результате искусственного прерывания беременности. Данные результаты являются неспецифичными в отношении синдрома Тернера, т.к. демонстрируют разницу между совокупностью образцов с нормальным кариотипом (46,XX/46,XY), с одной стороны, и совокупностью образцов с разнообразными анеуплоидиями — с другой. В данном исследовании сравнительные исследования между подгруппами в рамках последней совокупности не проводились, что дает пищу для дальнейших изысканий в данном направлении с расширенной выборкой в будущем. Полученные результаты более подробно представлены ниже в табл. 2.

В медицинской литературе отмечаются попытки проведения исследований *in vivo* с целью подтвердить/опровергнуть ускоренное укорочение теломер у лиц с синдромом Тернера по сравнению с обладателями физиологически нормального кариотипа. Так, в 2001 г. в *European Journal of Human Genetics* опубликовано проведенное на базе Университетской больницы г. Орхус (Дания) исследование, посвященное молекулярно-биологическим и геронтологическим аспектам синдрому Тернера. [19] В нем приняли участие с одной стороны — когорта из женщин молодого ($23,7 \pm 1,9$ года) и более старшего ($47,1 \pm 3,8$ года) возраста ($n=30$) с кариотипом 45X0 (экспериментальная группа), с другой — женщины молодого ($24,8 \pm 3,0$ года) и старшего ($42,9 \pm 6,5$ года) возраста ($n=30$) с кариотипом 46XX (контрольная группа). С помощью методики саузерн-

блоттинга выполнена оценка скорости укорочения длины теломер (RTFL, *Telomere Restriction Fragment Length*), выделенных из культуры лейкоцитов периферической крови. В настоящем исследовании группой исследователей была выдвинута гипотеза о тенденции к более стремительному укорочению длины теломер у пациентов старшей возрастной группы с синдромом Тернера. Результаты наглядно отображены в табл. 3.

Результаты исследований показывают, что убедительных данных за подтверждение выдвинутой гипотезы нет. Нельзя не отметить, что исследование было проведено в 2000–2001 гг., задолго до разработки концепции «доказательной медицины» на относительно малой выборке ($n=60$), и не имело прецедента в научном мире, в связи с чем его повторное проведение по современным принципам является насущным.

По данным многолетних наблюдений, пациентки с синдромом Тернера имеют в онтогенезе особо высокий риск сердечно-сосудистой патологии, как врожденной, так и приобретенной. Согласно данным многолетнего (с 1977 по 2017 г.) клинического исследования на базе кардиохирургической клиники Mayo Clinic Rochester, из 281 пациентки выделена 51 пациентка (средний возраст — 28 лет, вариабельность от 8 до 41), прошедших по крайней мере 1 плановое кардиохирургическое вмешательство. По данным катамнеза, у пациенток с синдромом Тернера (45X0) обнаружен обширный спектр сочетанных терапевтических и кардиохирургических патологий (и их комбинаций), несвойственный индивидуумам с физиологически нормальным кариотипом 46,XX/XY (табл. 4). [20]. Наличие у пациентов генотипа 45,X0 (в т.ч. мозаичных вариантов) лежит в основе фенотипа особо высокого риска

Таблица 3. Корреляция длины фрагментов укорочения теломер в зависимости от возраста у пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера и пациенток с нормальным кариотипом

Кариотип	Возраст, лет	Число пациентов	Длина фрагмента укорочения теломер, bp
45,X0	$23,7 \pm 1,9$	15	7011 ± 52 ; P=0,3
46,XX	$24,8 \pm 3,0$	15	7285 ± 917 ; P=0,3
45,X0	$47,1 \pm 3,8$	15	7357 ± 573 ; P=0,6
46,XX	$42,9 \pm 6,5$	15	7221 ± 621 ; P=0,6

Таблица 4. Распределение пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера, проходивших с 1977 по 2017 гг. стационарное лечение в Mayo Clinic Rochester по терапевтическим и кардиохирургическим нозологиям (Fuchs MM, Attenhofer Jost CH, et al., 2017)

Терапевтическая патология/состояние	Кардиохирургическая патология
Артериальная гипертензия — 26 (51%)	Двухстворчатый аортальный клапан — 33 (65%)
Гиперлипидемия — 21 (42%)	Коарктация аорты — 31 (61%)
Курение (в анамнезе) — 5 (10%)	Добавочная левая верхняя полая вена — 7 (14%)
Сахарный диабет — 9 (18%)	Аномалия легочных вен — 2 (4%)
Обструктивное апноэ сна — 7 (14%)	Дефект межпредсердной перегородки — 5 (10%)
Гипотиреоз — 29 (57%)	Дефект межжелудочковой перегородки — 4 (8%)
Фибрилляция предсердий — 7 (14%)	Открытый артериальный порок — 5 (10%)
Ишемическая болезнь сердца — 9 (18%)	Атриовентрикулярный септальный дефект — 1 (2%)
	Открытый коронарный синус — 1 (2%)

сердечно-сосудистой смертности, затрудняет на практике процессы предоперационной подготовки, выполнения высокотехнологичных кардиохирургических вмешательств, ведения послеоперационного периода, снижает шансы на здоровое долголетие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В распоряжении англоязычной текстовой базы данных медицинских и биологических публикаций Национального центра биотехнологической информации (NCBI) США имеется ограниченный объем исследований, посвященных патологии теломер при синдроме Тернера. Основными недостатками их проведения являются малый объем и избегание математической оценки корреляции с соматической патологией (ишемическая болезнь сердца, пороки развития сердечно-сосудистой системы). Несмотря на весь накопленный клинический опыт ведения пациентов с синдромом Тернера, ключевые омиксные (протеомные и метаболомные) аспекты заболевания остаются «белым пятном». Процесс прицельного изучения взаимосвязи аберрации теломер с пороками развития и функционирования жизненно важных органов и систем находится лишь на стадии инициации. Важней-

шие условия для продвижения данного процесса — организация многолетних международных мультицентровых исследований *in vivo* с привлечением клиницистов и молекулярных биологов и набор обширной выборки пациентов, в т.ч. с «мозаичным» кариотипом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено в рамках государственного задания «Влияние эпигенетических факторов на течение менопаузы у женщин с эндокринопатиями аутоиммунного генеза в рамках формирования модели “здорового старения”» 2021–2023 г.

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

Участие авторов. Мокрышева Н.Г., Григорян О.Р., Панкратова М.С., Михеев Р.К. — концепция и дизайн исследования; Михеев Р.К., Шереметьева Е.В., Абсарова Ю.С. — сбор и обработка материала; Михеев Р.К., Григорян О.Р., Панкратова М.С. — написание текста; Григорян О.Р., Панкратова М.С., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. — редактирование. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Петеркова В.А., Волеводз Н.Н. Синдром Шерешевского–Тернера (патогенез, клиника, диагностика, лечение) Методическое пособие для врачей. — М.; 2009. [Dedov II, Peterkova VA, Volevodz NN. Turner syndrome (pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment). Handbook for doctors. Moscow; 2009. (In Russ.).]
2. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*. 1938;23(5):566-574. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566>.
3. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1-G70. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1530/EJE-17-0430>
4. Singh RP, Carr DH. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. *The Anatomical Record*. 1966;155(3):369-383.
5. Modi DN, Sane S, Bhartiya D. Accelerated germ cell apoptosis in sex chromosome aneuploid fetal human gonads. *Mol Hum Reprod*. 2003;9(4):219-225. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1093/molehr/gag031>
6. Keefe DL, Marquard K, Liu L. The telomere theory of reproductive senescence in women. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18(3):280-285. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1097/01.gco.0000193019.05686.49>
7. Blackburn EH. Structure and function of telomeres. *Nature*. 1991;350(6319):569-573. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1038/350569a0>
8. Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere Biology and Human Phenotype. *Cells*. 2019;8(1):73. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.3390/cells8010073>
9. Peng X, Huang J, Xia S, et al. Association of leukocyte telomere length with metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci*. 2021;26:43. doi: https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.4103/jrms.JRMS_793_20
10. Liu Y, Ma C, Li P, et al. Leukocyte Telomere Length Independently Predicts 3-Year Diabetes Risk in a Longitudinal Study of Chinese Population. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:9256107. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1155/2020/9256107>

11. Ahiawodji P, Fitzpatrick AL, Djousse L, et al. Non-esterified fatty acids and telomere length in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Metabol Open*. 2020;8:100058. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1016/j.metop.2020.100058>
12. Truta B, Wohler E, Sobreira N, et al. Role of telomere shortening in anticipation of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2020;11(4):69-78. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.4292/wjgpt.v11.i4.69>
13. Clemente DBP, Maitre L, Bustamante M, et al. Obesity is associated with shorter telomeres in 8 year-old children. *Sci Rep*. 2019;9(1):18739. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1038/s41598-019-55283-8>
14. Mangge H, Herrmann M, Almer G, et al. Telomere shortening associates with elevated insulin and nuchal fat accumulation. *Sci Rep*. 2020;10(1):6863. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1038/s41598-020-63916-6>
15. Liu X, Liu X, Shi Q, Fan X, Qi K. Association of telomere length and telomerase methylation with n-3 fatty acids in preschool children with obesity. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):24. doi: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02487-x>
16. Kalmbach KH, Fontes Antunes DM, Dracxler RC, et al. Telomeres and human reproduction. *Fertil Steril*. 2013;99(1):23-29. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1016/j.fertnstert.2012.11.039>
17. Jackson-Cook C. A hypothesis: Could telomere length and/or epigenetic alterations contribute to infertility in females with Turner syndrome? *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(1):108-116. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1002/ajmg.c.31684>
18. Huleyuk N, Tkach I, Zastavna D, Tyrka M. Can telomere shortening be the main indicator of non-viable fetus elimination? *Mol Cytogenet*. 2018;11:11. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1186/s13039-018-0361-9>
19. Kveiborg M, Gravholt CH, Kassem M. Evidence of a normal mean telomere fragment length in patients with Ullrich-Turner syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2001;9(11):877-879. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.1038/sj.ejhg.5200722>
20. Fuchs MM, Attenhofer Jost CH, Said SM, et al. Cardiovascular surgery in Turner syndrome - early outcome and long-term follow-up. *World J Cardiol*. 2020;12(3):97-106. doi: <https://doi.org/10.1210/endo-23-5-566.10.4330/wjcv12.i3.97>

Рукопись получена: 21.01.2022. Одобрена к публикации: 17.02.2022. Опубликовано online: 30.04.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Михеев Роберт Константинович**, клинический ординатор [**Robert K. Mikheev**, resident]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanov str., 117036, Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; SPIN-код: 9767-8468; e-mail: mikheev-robert@list.ru

Григорян Ольга Рафаэлевна, д.м.н. [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, DSc]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; SPIN-код: 3060-8242; e-mail: iceberg1995@mail.ru

Панкратова Мария Станиславовна, к.м.н. [Maria S. Pankratova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3396-8678>; SPIN-код: 3770-4452; e-mail: ms_pankratova@mail.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н. [Elena N. Andreeva, MD, PhD, DSc]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Шереметьева Екатерина Викторовна, к.м.н. [Ekaterina V. Sheremetyeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7177-0254>; SPIN-код: 9413-5136; e-mail: s1981k@yandex.ru

Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; SPIN-код: 2220-9464; e-mail: korsil2008@yandex.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор [Natalya G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 5624-3875; e-mail: nm70@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Михеев Р.К., Григорян О.Р., Панкратова М.С., Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Абсатарова Ю.С., Мокрышева Н.Г. Патология теломер в онтогенезе у пациенток с синдромом Тернера // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №2. — С. 128-132. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12869>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mikheev RK, Grigoryan OR, Pankratova MS, Andreeva EN, Sheremetyeva EV, Absatarova YS, Mokrysheva NG. Telomere pathology in ontogenesis in patients with turner syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(2):128-132. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12869>