

Теломеры и теломеразный комплекс. Основные клинические проявления генетического сбоя

Драпкина О. М., Шепель Р. Н.

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России. Москва, Россия

Теломеры и теломеразный комплекс стали известны научному миру относительно недавно. К настоящему времени накоплен большой теоретический и практический материал по этой теме. Описан ряд заболеваний, причиной которых являются мутации генов shelterin, генов субъединиц теломеразного комплекса и генов белков, ассоциированных с теломерами. Установлена прямая корреляционная связь между уменьшением длины теломер и увеличением риска развития многих болезней, в т.ч. сердечно-сосудистой системы. В обзоре рассматриваются вопросы истории открытия, структуры и функциях теломер и теломеразного комплекса; описываются

заболевания, которые возникают при повреждениях вышеназванных структур.

Ключевые слова: теломеры, теломераза, старение, врожденный дискератоз, синдром Вернера, синдром Блума.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(1): 70–77
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-70-77>

Поступила 04/08-2014

Принята к публикации 12/09-2014

Telomeres and telomerase complex. The main clinical manifestation of genetic malfunctioning

Drapkina O. M., Shepel R. N.

SBEI HPE The First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov of the Ministry of Healthcare. Moscow, Russia

Telomeres and telomerase complex have got be known by scientists not long ago. At the current moment there quite large data on this topic collected. The row of diseases has been described that are caused by “shelterin” genes mutations, genes of telomerase complex subunits genes associated with telomeres. There is direct correlation of telomere length decrease and the risk of variety of diseases, including cardiovascular disorders. The review concerns on history, structure and

function of telomeres and telomerase complex; the diseases are described that occur due to the damage of the structures mentioned.

Key words: telomeres, telomerase, aging, diskkeratosis inherited, Werner syndrome, Bloom syndrome.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(1): 70–77
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-1-70-77>

ВД — врожденный дискератоз, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ДНП — дезоксирибонуклеопротеид, РНК — рибонуклеиновая кислота, DSC — дискерин, TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) — теломеразная обратная транскриптаза, TR или TERC (Telomerase RNA component) — матричная теломеразная РНК.

Введение

В начале XX столетия концевым участкам хромосом были посвящены исследования многих ученых всего мира, результатом чего явились сенсационные открытия, ряд Нобелевских премий и появление теломерной теории старения.

Еще в далеком 1889г немецкий зоолог Август Вейсман (Weismann F. L. A.), который был последователем Ч. Дарвина, в своем труде “Эссе о вопросах наследственности и биологии родства” (“Essays upon Heredity and Kindred Biological Problems”) постулировал, что соматические клетки способны к ограниченному числу делений, что обуславливает ограниченную продолжительность жизни. Различная продолжительность жизни животных объяснялась им различным числом возможных клеточных делений. Его идея об истощении спо-

собности клеток делиться с возрастом стала очень популярной.

В 1938г генетики Барбара Мак-Клинток (McClintock B.) и Герман Мёллер (Muller H. J.) независимо друг от друга установили, что фрагментация хромосом и появление у них дополнительных концов ведут к хромосомным перестройкам и их деградации. В сохранности остаются лишь области хромосом, прилегающие к их естественным концам. Лишенные концевых теломер хромосомы начинают с большей частотой сливаться, что ведет к формированию тяжелых генетических аномалий. Ученые пришли к выводу, что естественные концы линейных хромосом защищены специальными структурами. Г. Мёллер предложил называть их теломерами (от греч. “telos” — конец и “meros” — часть). За свое открытие Барбара Мак-Клинток

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел./факс: +7-910-454-11-32

e-mail: drapkina@bk.ru

[Драпкина О. М.* — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, зав. отделением кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко, Шепель Р. Н. — аспирант кафедры, врач-кардиолог].

и Герман Мёллер в последующем были удостоены Нобелевской премии.

В 1961г молодой американский биолог Леонард Хейфлик (Hayflick L.) установил, что все клетки животных (за исключением половых, раковых и стволовых) способны делиться ограниченное количество раз. Предельное число делений, которое впоследствии было названо “лимитом Хейфлика”, сильно зависит от возраста индивидуума, которому эти клетки принадлежат. Клетки у новорожденных делились в культуре 80-90 раз, в то время как число делений клеток, взятых у 70-летнего человека, составляло 20-30. Достигнув “лимита Хейфлика” в клетках происходит резкое изменение метаболизма и в первую очередь — нарушение репликации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Вслед за этим следует старение и гибель клеток.

Становилось ясно, что причина ограниченной способности клеток к пролиферации лежит в самих клетках, а не в условиях их размножения и культивирования: клетка каким-то образом “знает”, сколько раз она уже делилась. Иными словами, при каждом митозе в клетке что-то меняется либо закономерно накапливается, либо безвозвратно теряется. На вопрос, что же это такое, в 1971г ответил в теоретической работе российский исследователь А. М. Оловников, через 10 лет после первой работы Хейфлика, доказав, что при каждом митозе укорачиваются концевые участки хромосом — теломеры. Еще через 10-15 лет данное Оловниковым объяснение было подтверждено экспериментально группой американских геронтологов (Элизабет Элен Блэкбёрн, 1982; Кэрл Грейдер, Джек Шостак, 1987), получивших за это Нобелевскую премию по физиологии и медицине за 2009г.

Перечисленные выше исследователи внесли неоценимый вклад в изучение структуры теломер. Однако многие вопросы в настоящее время остаются без ответа. Это объясняет большое количество научных исследований, проводимых в настоящее время в данной области.

Теломеры

Впервые теломеры были обозначены как особые структуры на концах хромосом в 1930-х годах американским генетиком Г. Мёллером, работавшим в то время в СССР [1] и советским генетиком Ф. Добжанским [2], работавшим тогда в США.

Во многих современных учебниках теломерами называют специализированные концевые районы линейной хромосомной ДНК, состоящей из многократно повторяющихся коротких нуклеотидных последовательностей. Однако это определение неполное. В состав теломер входят также многие белки, специфически связывающиеся с теломерными ДНК-повторами. Таким образом, теломеры, как и другие хромосомы эукариот, построены из дезоксирибонуклеопротеидов (ДНП), т.е. комплексов ДНК с белками [3].

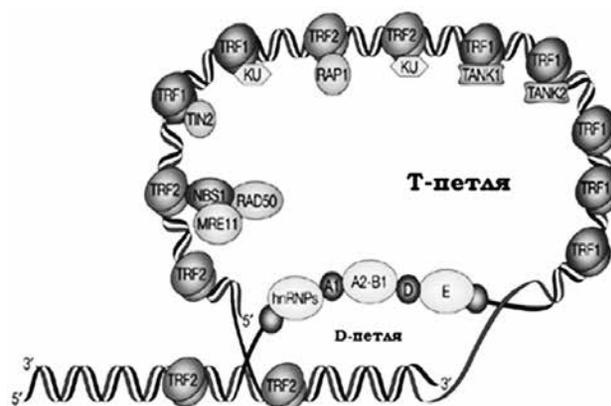


Рис. 1 Структурная организация теломер [4].

Теломеры человека содержат от 2 тыс. до 20 тыс. пар оснований и состоят из повторяющихся последовательностей TTAGGG. Для сравнения укажем, что теломеры инфузории реснитчатой имеют 0,35 тыс. пар оснований, дикой свиньи — до 18 тыс. пар оснований, домашней овцы — до 25 тыс. пар оснований, мыши аборигенной — 5-25 тыс. пар оснований.

Что касается последовательности нуклеотидов у различных видов эукариот, то тут также прослеживается определенная зависимость от вида. Теломерные повторы — весьма консервативные последовательности. Например, повторы всех позвоночных состоят из шести нуклеотидов TTAGGG, повторы всех насекомых — TTAGG, повторы большинства растений — TTTAGGG. Как было сказано выше, теломерная ДНК человека состоит из TTAGGG-блоков. Следует отметить, что последовательность нуклеотидов в теломерной ДНК у простейших отличается от таковой у человека всего лишь одним нуклеотидом в повторе. Более того, из TTAGGG-блоков построены теломерные ДНК всех млекопитающих, амфибий, рептилий, рыб и птиц. Подобная универсальность ДНК-повторов прослеживается и у растений (TTTAGGG). Объясняется данная закономерность тем, что в теломерной ДНК не закодировано никаких белков (она не содержит генов), а у всех организмов теломеры выполняют универсальные функции, речь о которых пойдет ниже.

Теломеры заканчиваются однонитевым нависающим 3'-концом, завернутым в структуру, называемую Т-петлей, которая не позволяет концам хромосом соединяться друг с другом; при этом однонитевый конец теломеры проникает в прилегающий к т-петле двунитевый участок, образуя D-петлю (displacement loop), закрепляющую т-петлю (рисунок 1).

В состав теломер входят также теломер-связанные белки, названные шелтерин-комплексом [5]: TRF1 (Telomere repeat binding factor 1) — негативный регулятор длины теломер, не допускающий теломеразу к теломере; TRF2 (Telomere repeat binding factor 2) поддерживает целостность теломер, защищая от слияния друг с другом; TIN2 (TRF1-interacted nuclear protein 2) препятствует присоединению теломеразы к теломере; RAP1 (Rif-

Таблица 1
Корреляция “лимита Хейфлика”
с видовой продолжительностью жизни [8]

Вид	Максимальная продолжительность жизни (лет)	Максимальное число удвоений клеточной популяции в культуре
Галапагосская черепаха	200	90-125
Человек	100	40-60
Лошадь	50	30
Бизон	40	25-30
Макака резус	30	30-40
Зеленая обезьяна	25	27-27
Кошка	20	15-20
Курица	20	15-20
Овца	15	20
Белая мышь	4	14-28

associated protein) — с С-концом этого белка связывается белок (белки) Rif1 и Rif2 (Relaxing insulin-like factors), препятствующие работе теломеразы, он удерживает t-петлю, образуя поперечные шивки с теломерной ДНК; POT1 (Protection of telomeres) защищает G-богатую нависающую нить ДНК, располагаясь в олигонуклеотид/олигосахаридном связующем сгибе в теломерах, препятствует слиянию теломер конец-в-конец; TPP1 (Telomere protected protein 1), образуя гетеродимер с POT1, присоединяется к однонитевой теломерной ДНК, защищая ее от повреждений.

Таким образом, среди основных функций теломер, можно выделить следующие [6]:

- **Механические:** теломеры участвуют в фиксации хромосом к ядерному матриксу. Это важно для правильной ориентации хромосом в ядре, и данное обстоятельство особенно проявляется в мейозе. На зиготенной стадии профазы мейоза происходят направленные перемещения концов хромосом на поверхности ядерной мембраны — так, что концы гомологичных хромосом смыкаются, и с них начинается спаривание (конъюгация) этих хромосом строго однородными участками.

- **Стабилизационные:**

- Если в клетке нет теломеразы, то наличие теломер предохраняет от недорепликации генетически значимые отделы ДНК.

- Если же в клетке есть теломеразная активность, то появляется еще одна возможность — стабилизация концов разорванных хромосом. При случайном разрыве хромосомы образуются фрагменты, на одном или на обоих концах которых нет теломерных повторов. В отсутствие теломеразы эти фрагменты претерпевают слияния и деградиацию, что блокирует клеточный цикл и ведет клетку к гибели. В присутствии же теломеразы к местам разрыва присоединяется теломерная ДНК. Это стабилизирует хромосомные фрагменты и позволяет им функционировать.

- **Влияние на экспрессию генов:** активность генов, расположенных рядом с теломерами, снижена (репрессирована). Такой эффект часто обозначается как транскрипционное молчание, или сайленсинг. При значительном же укорочении теломер эффект положения пропадает и прителомерные гены активируются.

- **“Счетная” функция:** теломерные отделы ДНК выступают в качестве часового устройства (т.н. репликометра), которое отсчитывает количество делений клетки после исчезновения теломеразной активности. Причем гораздо важнее для клетки не то, сколько делений уже прошло, а сколько еще осталось до критического укорочения теломеры. Поэтому можно считать, что теломеры — это “устройство”, определяющее количество делений, которые способна совершить нормальная клетка в отсутствие теломеразы. Достигая же критически короткой длины, теломеры теряют возможность выполнять все (или многие) из вышперечисленных функций. Нарушается клеточный цикл и, в конечном счете, клетка погибает.

Лимит Хейфлика

В 1961г американский геронтолог Хейфлик Л. установил, что человеческие фибробласты — клетки кожи, способные к делению, — *in vitro* могут делиться не более 50 раз [7]. В честь первооткрывателя это явление назвали “пределом (лимитом) Хейфлика”. Хейфлик Л. предположил, что неспособность клеток делиться бесконечно (исчерпание лимита делений) служит причиной естественного старения организмов [7]. Позже было установлено, что “лимит Хейфлика” для клеток пролиферирующих тканей других видов животных, по крайней мере, млекопитающих, также довольно хорошо коррелирует с их видовой продолжительностью жизни (таблица 1). Хейфлик Л. был революционером своего времени, т.к. установил, что причина ограниченной способности клеток к делению лежит в самих клетках, а не в условиях их размножения и культивирования. Хейфлик предполагал, что в клетке есть определенная “структура”, которая дает информацию о количестве пройденных делений. Иными словами, при каждом митозе в клетке что-то меняется — либо закономерно накапливается, либо безвозвратно теряется. На вопрос, что же это такое, ответил в 1971г, через 10 лет после первой опубликованной работы Хейфлика, российский исследователь А.М. Оловников, доказавший, что при каждом митозе укорачиваются концевые участки хромосом — теломеры [9]. Еще через 10-15 лет данное Оловниковым объяснение было подтверждено экспериментально группой американских геронтологов, получивших за это Нобелевскую премию по физиологии и медицине за 2009г.

Теломераза

После публикации научных трудов Хейфлика и Оловникова [7, 9] у ученых возник вопрос о том, возможно ли возобновить пролиферацию клеток,

которые уже исчерпали лимит Хейфлика. В 1987г американский учёный-цитогенетик Элизабет Блекберн ответила на этот вопрос, открыв фермент теломеразу [10].

Теломераза — это фермент, добавляющий особые повторяющиеся последовательности ДНК (TTAGGG у позвоночных) к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер. Теломераза функционально является особой обратной транскриптазой, которая работает в комплексе со специальной теломеразной РНК.

Теломераза синтезируется в цитоплазме. Фермент состоит из двух основных субъединиц, кодируемых разными генами: (1) TR или TERC (Telomerase RNA component) — матричная теломеразная РНК, и (2) TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) — теломеразная обратная транскриптаза. TR экспрессируется во всех клетках, а TERT — только в гаметах и в трансформированных (раковых), а также ограниченно в стволовых клетках, и только при наличии обеих субъединиц теломераза активна. Две субъединицы фермента теломеразы кодируются двумя различными генами. Кодирующий регион для TERT имеет длину в 3396 аминокислот, TERT содержит 1131 аминокислоту. В состав теломеразы могут входить ряд ассоциированных белков DSC (дискерин) и другие вспомогательные компоненты (рисунок 2).

Половые клетки имеют наибольшую теломеразную активность в течение всей жизни (таблица 2). Их теломеры состоят из наибольшего числа ДНК-повторов, и содержат все необходимые белки для нормальной пролиферации клеток. Аналогичная ситуация наблюдается и у стволовых клеток. Напомним, что стволовые клетки делятся неограниченно долго. Однако у стволовой клетки всегда есть возможность дать две дочерные клетки, одна из которой останется стволовой (“бессмертной”), а другая вступит в процесс дифференцировки. Благодаря этому стволовые клетки служат постоянным источником разнообразных клеток организма. Как только потомки половых и стволовых клеток начинают дифференцироваться, активность теломераз падает, и их теломеры укорачиваются. В клетках, дифференцировка которых завершена, активность теломераз падает до нуля. С каждым делением они неизбежно приближаются к состоянию сенесанса, т.е. перестают делиться. После этого большинство клеток погибают (рисунок 3). Такая картина характерна для большинства клеток эукариот [3].

Причины и следствия дисфункции теломер

Очевидно, что генетическая нестабильность в виде мутации генов и дисфункции теломер является результатом ряда патологических состояний (таблица 3). Помимо этого, многочисленные исследования доказывают прямую корреляционную связь между уменьшением длины теломер и увеличением риска развития многих возраст-зависимых заболеваний. В этой статье представлены некоторые заболевания,

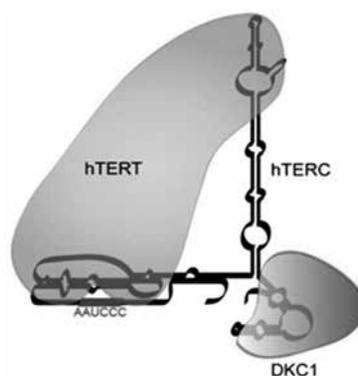


Рис. 2 Структура теломеразного комплекса [11].

Таблица 2

Длина теломерной ДНК и активность теломеразы в клетках человека [3]

Тип клеток	Теломеры, т.н.п.	Теломеразная активность
Половые	15-20	Высокая
Соматические	10-20 при рождении, уменьшаются с возрастом	Отсутствует
Раковые	4-6, 10-15	Присутствует в 80% случаев

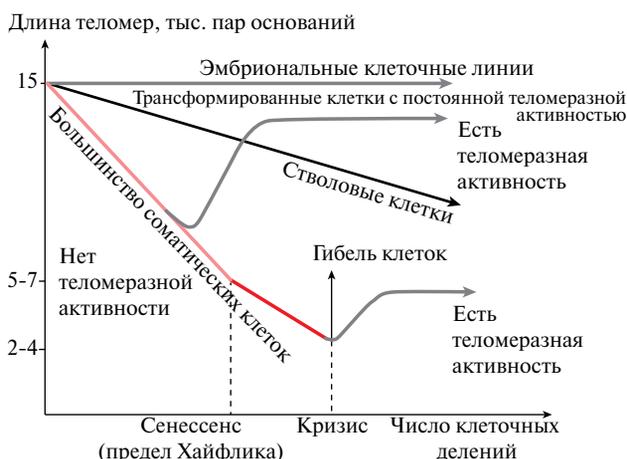


Рис. 3 Связь длины теломерной ДНК и степени активности теломераз различного типа клеток [3].

которые возникают в результате генетического сбоя теломер и теломераз.

Врожденный дискератоз

Врожденный дискератоз (ВД) является редким наследственным заболеванием, которое было впервые описано дерматологом Zinsser в 1906г, а в 1930-х гг описание было дополнено также дерматологами Колем и Энгманом, поэтому другое название этой редкой формы наследственной патологии — “синдром Цинссера-Коля-Энгмана” [12-13]. В литературе часто встречаются другие названия (синонимы) синдрома Цинссера-Коула-Энгмана: синдром Цинссера-Фанкони; синдром Цинссера; синдром Коула-Кравченко-Тумаева; синдром Энгмана; синдром Коула; ВД типа Цинссера-Коула-Энгмана; бедносетчатая пигментация с лейкоплазией и дистрофией ногтей Янсена.

Таблица 3

Основные причины дисфункции теломер и их следствия

Причины дисфункции теломер	Какие гены задействованы	Следствия дисфункции теломер
Мутации генов	<i>TRF1, TRF2, RAP1, POT1, TPP1, TIN2</i>	Укорочение или нарушение “кэппинга” теломер, хромосомная нестабильность
Мутации генов субъединиц теломеразного комплекса	<i>TERT, TERC, DKC1</i>	ВД
Мутации генов белков, ассоциированных с теломерами	<i>WRN, BLM, ATM</i>	Синдромы преждевременного старения: синдром Вернера, синдром Блума, атаксия-телангиэктазия

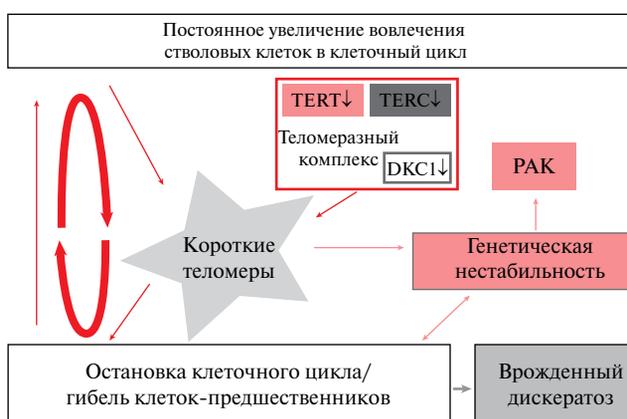


Рис. 4 Патогенез ВД [15].

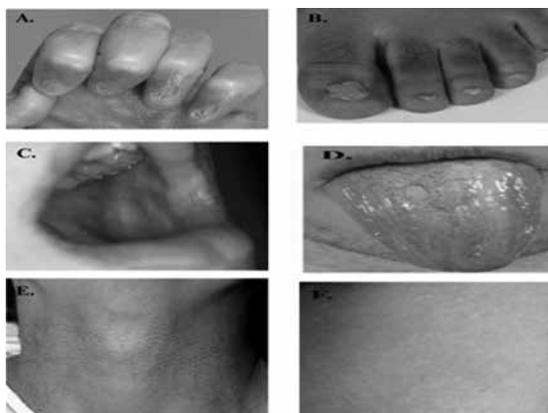


Рис. 5 Классическая клиническая триада ВД: А, В — дистрофия ногтей, С, D — лейкоплакия слизистых и языка, Е, F — ретикулярная гиперпигментация кожи [16].

ВД наследуется в большинстве случаев X-сцепленно рецессивно (3/4 случаев наследуются по X-сцепленному рецессивному типу, остальные — аутосомно-рецессивные или аутосомно-доминантные), патологический ген локализован в Xq28. Соответственно типам наследования соотношение мужчин

и женщин составляет 4,7:1. Установлено, что все больные ВД, в результате мутации генов субъединиц теломеразного комплекса (*TERT, TERC, DKC1*), имеют очень короткую длину теломер [14]. На рисунке 4 представлены патогенез ВД. Мутации в *TERC* или *TERT* влияют на активность теломеразы. Мутации в *DKC1* дестабилизируют *TERC*. Так как теломеры становятся короче, наблюдается рост нестабильности генома, что, в конечном счете, ведет к нарушениям клеточного цикла и гибели клеток. Редкие клетки, которые могут поддерживать целостность теломер, становятся злокачественными [15]. Встречается данное заболевание в основном у мужчин, и клинически проявляется между 5 и 12 годами жизни. 75% больных умирают, не доживая до 30 лет. Недостаточность костного мозга — основная причина смерти (~75% смертей, связанных с кровотечением и оппортунистическими инфекциям в результате периферической цитопении) [15].

Классическая диагностическая триада ВД состоит из следующих симптомов: ретикулярной гиперпигментации кожи лица, шеи и надплечий, дистрофии ногтей и лейкоплакии слизистых (белые бляшки или пятна на слизистых оболочках полости рта, в т.ч. языка) (рисунки 5). Однако данные признаки могут встречаться на поздних стадиях заболевания.

Заподозрить у пациента ВД можно в следующих ситуациях [17]:

- ✓ *Физические аномалии*
- При наличии не менее 2 признаков классической триады ВД;

- При наличии 1 признака из классической триады ВД и ≥2 признаков из нижеперечисленных: эпифора (заболевания системы слезовыделения); блефарит; гипотрихоз ресниц; преждевременное появление седых волос; алопеция; заболевания пародонта; дисплазия зубов (олигодентия, микродентия и множественный кариес зубов); задержка развития; низкий рост; микроцефалия; гипогенитализм (внешние половые органы слабо развиты, гипотрихоз надлобковой и подмышечной области, гипоспадия); стеноз пищевода, дисфагия; стеноз уретры; заболевания печени; остеопороз; асептический некроз бедер или плеч.

- ✓ *Апластическая анемия* (~ у 85% больных). Таким образом, ВД выступает второй по частоте (после анемии Фанкони) конституциональной формой костномозговой недостаточности.

- ✓ *Прогрессирующая костномозговая недостаточность* может возникнуть на любом этапе болезни, и часто проявляется макроцитозом и повышенным гемоглобином F.

- ✓ *Миелодиспластический синдром или острый миелобластный лейкоз* часто свидетельствует о наличии у больного ВД.

- ✓ *Опухоли (как правило, голова/шея или рак аногенитальной области) у лиц < 50 лет и без других факто-*

ров риска могут быть первым проявлением ВД у пациентов без костномозговой недостаточности.

√ *Идиопатический легочный фиброз* характеризуется прогрессирующим и необратимым рубцеванием легких, что в конечном итоге приводит к дыхательной недостаточности. В большинстве случаев заболевание является спорадическим, хотя в 2-20% связано с аутосомно-доминантным наследованием и переменной пенетрантностью. Довольно часто встречается при ВД [18].

В виду многогранности клинических проявлений и низкой распространенностью диагностика врожденного дискератоза становится зачастую очень проблематичной. Ниже приведены заболевания, которые используются для дифференциальной диагностики ВД: заболевания, сопровождающиеся дисплазией ногтей; анемия Фанкони, анемия Даймонда-Блекфена, приобретенная апластическая анемия; идиопатический легочный фиброз; синдром Швахмана-Даймонда; синдром “Кудрявое пальто” (Curly coat syndrome).

В настоящее время не существует эффективного или специфического лечения ВД. Все лечение симптоматическое.

Синдром Блума

Заболевание было обнаружено и впервые описано американским дерматологом доктором Дэвидом Блумом в 1954г [19].

Синдром Блума наследуется по аутосомно-рецессивному механизму (рисунок 6А). Возникает в семьях с высокой частотой имбридинга. Для того чтобы ребенок стал носителем, оба родителя также должны быть носителями. Частота появления носителей мутантного гена может варьировать в зависимости от популяции. Например, у потомков евреев ашкенази она составляет 1/100. Синдром проявляется у обоих полов, при этом, однако, у женщин поражение кожи менее сильное, чем у мужчин, поэтому заболевание может быть не диагностировано как синдром Блума. В настоящий момент нет достоверных свидетельств о том, что симптомы синдрома Блума могут варьировать в зависимости от типа мутации в гене *BLM*. Белок синдрома Блума — белок, кодируемый у людей геном *BLM* и не экспрессируется в случае наличия синдрома Блума [20]. Продукт гена *BLM* связан с подмножеством DExH box-содержащих хеликаз и имеет как ДНК-стимулированную аденозинтрифосфат (АТФ)-азную активность, так и АТФ-зависимую ДНК-хеликазную активность. Мутации, вызываемые синдромом Блума, изменяют или приводят к удалению хеликазного мотива, и могут полностью убрать 3' → 5'-хеликазную активность. В норме, этот белок может выступать супрессором неверной гомологичной рекомбинации.

Синдром Блума — разновидность прогероидных синдромов демонстрирует ряд признаков, характерны для этой группы заболеваний.

Типичными клиническими признаками синдрома Блума являются (рисунок 6В): (1) низкий рост;

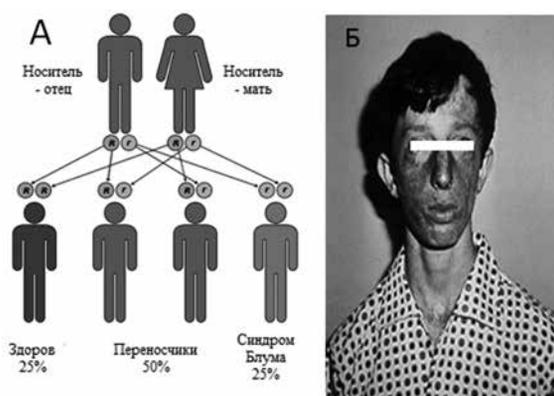


Рис. 6 А — схема аутосомно-рецессивного механизма наследования синдрома Блума, Б — больной синдромом Блума [22].

(2) характерные черты лица: длинное, узкое лицо, микрогнатия и выступающие нос и уши; (3) высокий голос; (4) склеродермия, которая может проявляться как на коже, так и в глазах; (5) сыпь на лице в виде “бабочки” (похожа на сыпь, вызванную красной волчанкой) — эритемная, склеродермическая и масштабная; сыпь также может развиваться на других поверхностях, контактирующих с солнечным светом, например коже рук; (6) повышенная восприимчивость к инфекциям и респираторным заболеваниям в связи с недостатком определенных классов иммуноглобулинов; (7) увеличенный риск развития онкологических заболеваний (рак и лейкемия); (8) гипогонадизм; (9) некоторые могут также иметь умственную отсталость.

Для синдрома Блума характерны некоторые фенотипы, общие с анемией Фанкони, что может быть следствием перекрытия функций мутантных белков, связанных с этими заболеваниями [21].

Медико-генетическое консультирование и генетический анализ рекомендованы семьям, в которых могут быть носители синдрома Блума. Семьи, в которых статус носителя достоверно известен, могут воспользоваться пренатальным тестированием с применением цитогенетических и молекулярно-биологических методов. Синдром Блума диагностируют при помощи любого из трех тестов: по присутствию так называемых обменных хроматидных аберраций (тетрарадиалов) в культурах лимфоцитов крови, и/или повышенному уровню сестринских хроматидных обменов в клетках любого типа, и/или по наличию мутации в гене *BLM*.

Лечение больных синдромом Блума — симптоматическое. В качестве профилактики заболевания следует избегать кровнородственных браков.

Прогерия взрослых (синдром Вернера)

Прогерия — один из редчайших генетических дефектов. Классифицируют детскую прогерия — синдром Гетчинсона (Хатчинсона)-Гилфорда и прогерия взрослых — синдром Вернера. Прогерия взрослых имеет аутосомно-рецессивный тип наследова-

ния. Дефектный ген — *WRN* (ген АТФ-зависимой хеликазы), расположен в коротком плече хромосомы 8 в положении 12. Частота распространения — 1:1 млн. человек (в Японии встречается чаще — 1:20 тыс. — 40 тыс. человек) [23].

Клинически заболевание проявляется в период полового созревания. При оценке клинической картины можно выделить основные и “вторичные” признаки синдрома Вернера [23]. К основным признакам относят: двусторонние катаракты; постепенное истончение кожи и атрофия подкожной клетчатки на лице и конечностях, вследствие чего руки и особенно ноги становятся тонкими; “птица-подобные” черты лица (тонкий клювовидный нос, суженное ротовое отверстие); низкий рост (отсутствие бурного роста в течение подростковых лет); преждевременное поседение/истончение волос на голове (обычно на третьем десятилетии жизни).

К “вторичным” признакам синдрома Вернера относят: сахарный диабет 2 типа, остеопороз, плоскостопие, симптомы раннего генерализованного атеросклероза, вторичное половое недоразвитие, злокачественные новообразования (например, рак кожи, саркома, аденокарцинома).

Диагноз “синдром Вернера”:

- *Не вызывает сомнений:* при наличии всех основных признаков + 2 любых “вторичных” признака
- *Вероятен:* при наличии первых 3 основных признаков + 2 любых “вторичных” признака
- *Возможен:* при наличии катаракты или изменений кожи + любых 4 “вторичных” признаков

Литература

1. Müller H. Further studies on the nature and causes of gene mutations. Proc Sixth Int Congr Genet 1932; 1: 213-55.
2. Dobzhansky Th., Genetics and the origin of species. NY 1937.
3. Bogdanov A.A. Telomeres and telomerase. Soros Educational J 1998; 12: 12-8. Russian (Богданов А. А. Теломеры и теломеразы. Соросовский образовательный журнал 1998; 12: 12-8).
4. Axel Neumann, Roger Reddel. Telomere maintenance and cancer — look, no telomerase. Nature reviews. Cancer 2002; 2(11): 879-84.
5. De Lange T. Telomere-related genome instability in cancer. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 2005; 70: 197-204.
6. Drapkina OM, Shepel RN. The modern conception of the proper role of telomeres and telomerase in pathogenesis of hypertension. Arterial Hypertension 2013; 19(4): 290-8. Russian (Драпкина О. М., Шепель Р. Н. Современные представления о роли теломер и теломеразы в патогенезе гипертонической болезни. Артериальная гипертензия 2013; 19(4): 290-8).
7. Hayflick L, Moorhead PC. The serial cultivation in human diploid cell strains. Experimental Cell Research 1961; 25(3): 585-621.
8. Michelson VM, Gamaley IA. Telomeric aging mechanism. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing 2013; 86-7.
9. Olovnikov AM. Principle marginotomii in matrix synthesis polynucleotides. Report of the Academy of Sciences of the USSR 1971; 201(6): 1496-9. Russian (Оловников А. М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов. Доклад Академии Наук СССР 1971; 201(6): 1496-9).
10. Greider CW, Blackburn EH. The telomere terminal transferase of Tetrahymena is a ribonucleoprotein enzyme with two kinds of primer specificity. Cell 1987; 51(6): 887-98.
11. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and Aging. RevPhysiol Rev 2008; 88: 557-79.
12. Tanaka A, Kumagai S, Nakagawa K, Yamamoto E. Cole-Engman syndrome associated with leukoplakia of the tongue: a case report. J Oral Maxillofac Surg 1999; 57(9): 1138-41.
13. De Boeck K, Degreef H, Verwilghen R, et al. Thrombocytopenia: first symptom in a patient with dyskeratosis congenita. Pediatrics 1981; 67(6): 898-903.
14. Vulliamy TJ, Knight SW, Mason PJ, Dokal I. Very short telomeres in the peripheral blood of patients with Xlinked and autosomal dyskeratosis congenita. Blood Cells Mol Dis 2001; 27: 3537.
15. Mason PJ, Wilson DB, Bessler M Dyskeratosis congenita -- a disease of dysfunctional telomere maintenance. Curr Mol Med 2005; 5(2): 159-70.
16. Sharon A. Savage, Alison A. Bertuch. The Genetics and Clinical Manifestations of Telomere Biology Disorders. Genet Med 2010; 12(12): doi:10.1097/GIM.0b013e3181f415b5.
17. Vulliamy TJ, Marrone A, Knight SW, et al. Mutations in dyskeratosis congenita: their impact on telomere length and the diversity of clinical presentation. Blood 2006; 107: 2680-5.
18. Wise AL, Schwartz DA. Pulmonary Fibrosis, Familial 1993.
19. Bloom D. Congenital telangiectatic erythema resembling lupus erythematosus in dwarfs; probably a syndrome entity. A.M.A. Am J dis children 1954; 88 (6): 754-8.
20. Karow JK, Chakraverty RK, Hickson ID. The Bloom's syndrome gene product is a 3'-5' DNA helicase. J Biol Chem 1998; 272 (49): 30611-4.
21. Deans AJ, West SC. FANCM connects the genome instability disorders Bloom's Syndrome and Fanconi Anemia. Mol Cell 2009; 36 (6): 943-53.
22. Murzina EO. Disease with impaired DNA repair processes in the practice of the dermatologist. Health of Ukraine 2012 (8): 32-5. Russian (Мурзина Е. О. Болезни с нарушениями процессов репарации ДНК у в практике врача-дерматовенеролога. Здоровье Украины 2012 (8): 32-5).
23. Puzianowska-Kuznicka, M., Kuznicki, Genetic alterations in accelerated ageing syndromes. Do they play a role in natural ageing? J Int J Biochem Cell Biol 2005; 37(5): 947-60.
24. Drapkina OM, Shepel RN. Telomeres and chronic heart failure. Cardiology 2014; 54(4): 60-7. Russian (Драпкина О. М., Шепель Р. Н. Теломеры и хроническая сердечная недостаточность. Кардиология 2014; 54(4): 60-7).

25. Drapkina OM, Shepel RN. Hypertension and telomeres. http://www.internist.ru/sessions/video/2014-02-11/2014-02-11_3251.html (25.07.2014). Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Артериальная гипертензия и теломеры. http://www.internist.ru/sessions/video/2014-02-11/2014-02-11_3251.html (25.07.2014)).
26. Ivashkin VT. Molecular interactions between telomeres, mitochondria and diseases of aging. http://www.internist.ru/articles/vnutrennie/vnutrennie_274.html (25.07.2014). Russian (Ивашкин В.Т. Молекулярные взаимодействия между теломерами, митохондриями и болезнями старения. http://www.internist.ru/articles/vnutrennie/vnutrennie_274.html (25.07.2014 г)).
27. Drapkina OM, Shepel RN. CHF and short telomeres — the regularity or chance? http://www.internist.ru/sessions/video/discimus/discimus_3734.html (25.07.2014). Russian (Драпкина О.М., Шепель Р.Н. ХСН и короткие теломеры — закономерность или случайность? http://www.internist.ru/sessions/video/discimus/discimus_3734.html (25.07.2014 г)).

ИНФОРМАЦИЯ

Министерство здравоохранения Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Российское кардиологическое общество
16-17 октября 2015 года, Самара

4-я Всероссийская конференция
ПРОТИВОРЕЧИЯ СОВРЕМЕННОЙ КАРДИОЛОГИИ:
СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ
3-й Форум молодых кардиологов

Основные направления работы:

1. Фундаментальные исследования в кардиологии.
2. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Артериальная гипертония.
4. Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.
5. Острый коронарный синдром.
6. Тромбоэмболия легочной артерии.
7. Хроническая сердечная недостаточность.
8. Нарушения ритма сердца (медикаментозное и немедикаментозное лечение).
9. Интервенционная кардиология.
10. Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии.
11. Детская кардиология и кардиохирургия.
12. Синкопы и проблемы вегетативных дисфункций в неврологии и кардиологии.
13. Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей.

Требования к оформлению тезисов:

- Тезисы подаются **ТОЛЬКО** на сайте конференции www.samaracardio.ru согласно указанным на сайте правилам.
- Подача тезисов открывается **01 апреля 2015 года**
- Дата окончания подачи тезисов **01 июля 2015 года**

Форма участия молодых кардиологов (до 35 лет) — представление результатов собственных исследований, клинических случаев, решение клинических задач

Требования к клиническим случаям:

Объем клинического случая: 500 слов. Структура случая: краткое описание клинической картины, диагностический поиск, назначенное лечение, исход, основной урок данного клинического случая.

Заявки на выступление направлять ответственному секретарю конференции

д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу

Заявки принимаются до 01 июля 2015 года на e-mail:

duplyakov@yahoo.com или
samaracardio@micepartner.ru

Место проведения:

Самара, Отель “Холидей Инн” ул. А. Толстого 99

Языки конференции: русский и английский

Регистрационный взнос: бесплатно

Организационные вопросы: ООО “Майс-партнер”, Репина Анна Юрьевна
Тел./факс +7 (846) 273 36 10, e-mail: samaracardio@micepartner.ru