

Длина теломер и здоровье детей

З.Р. Кагирова¹, И.А. Дёмина², Б.М. Блохин¹, А.Г. Румянцев²

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В обзоре литературы авторы подробно описали современные представления о структуре и функции теломер, теломеразного и шелтеринового комплексов. Статья содержит обзор данных и опубликованных к настоящему времени результатов исследования длины теломер у здоровых детей разного возраста, связь длины теломер и некоторых заболеваний, а также влияния ряда физиологических факторов на длину теломер у детей.

Ключевые слова: теломера, теломеразный комплекс, шелтериновый комплекс, длина теломеры, дети.

Контактная информация:

Дёмина Ирина Андреевна,
канд. биол. наук, ведущий научный
сотрудник лаборатории клеточной
иммунологии и иммуногенеза НМИЦ
детской гематологии, онкологии и
иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
Тел.: 8 (495) 287-6570, доб. 5615
E-mail: idemina@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-4-107-112

Telomere length and children's health

Z.R. Kagirowa¹, I.A. Demina², B.M. Blokhin¹, A.G. Rumyantsev²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of the Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

In the review of the literature, the authors described in detail modern concepts of the structure and functions of telomeres, telomerase and shelterin complexes. The article contains an overview of the data and published to date the results of a study of telomere length in healthy children of different ages, the relationship between body length and certain diseases, as well as the influence of a number physiological factors on the length of children telomere.

Key words: telomere, telomerase complex, shelterin complex, length of telomeres, children.

Correspondence:

Irina A. Demina, PhD, leading scientist
Laboratory of cell's immunology and
immunogenesis Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology,
Immunology Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
Tel.: +7 (495) 287-6570, ext. 5615
E-mail: idemina@mail.ru

Понятие «теломера» происходит от древнегреческих слов *τέλος* – конец и *μερὸς* – часть. Впервые это название специфических концевых участков хромосом было предложено Г. Мюллером (*Hermann Joseph Muller*) в 1932 году. Теломеры представляют собой участки ДНК на концах хромосом, которые состоят из определенных повторяющихся несмысловых последовательностей. Для них характерна высокая гетерогенность в разных клетках и тканях даже одного организма (рис. 1). Межвидовые различия в размерах теломер оказались весьма существенными – приблизительно от 50 пар оснований (п.о.) в клетках жгутиковых организмов до 50 тыс. п.о. у одного из видов мышей. У человека теломеры состоят из tandemных шестичленных повторов последовательностей ДНК, богатых G-основаниями, TTAGGG, которые связаны с комплексом из шести белков – так называемым шелтериновым комплексом (*shelterin complex*), защищающим теломеры от влияния механизмов репарации ДНК [2]. В него входят следующие белки (рис. 2):

1. TRF1 (*Telomere Repeat Factor 1*) – гомодимер, связывающийся с двухцепочечной TTAGGG-областью теломеры. Он обладает способностью ингибировать удлинение теломер теломеразой.

2. TRF2 (*Telomere Repeat Factor 2*) – гомодимер, которые связывается с той же областью, что и

TRF1, но препятствует распознаванию двуспирально-го разрыва участка ДНК как повреждения, нуждающегося в репарации.

3. POT1 (*Protection of Telomere 1*) содержит олигосахара, обуславливающие его сродство к одностороннему участкам теломер, которые он защищает благодаря нуклеазной защите участков цепи, богатой гуанином.

4. RAP1 (*Repressor/Activator Protein 1*) – белок-стабилизатор TRF2.

5. TIN2 (*TRF1- and TRF2-Interacting Nuclear Protein 2*) – белок, стабилизирующий TPP1-POT1-комплекс, а также TRF1 и TRF2.

6. TPP1 (*TINT1, PTPOR, PIP1*): TPP1 – белок, необходимый для полноценного функционирования POT1.

Шелтериновый комплекс позволяет теломере уходить от классических восстановительных процессов, активизирующихся при обнаружении поврежденного ДНК. Эта особенность чрезвычайно важна для выполнения основной функции теломер – защите концов хромосом от недорепликации, которая происходит в клетке при каждом клеточном делении. Это связано с неспособностью ДНК-полимеразного комплекса синтезировать новую копию ДНК с самого конца, поскольку она может только добавлять нуклеотиды к уже имеющейся 3'-гидроксильной группе, то есть она нуждается в некотором стартовом

Рисунок 1

Длины теломер на концах каждой отдельной хромосомы заметно отличаются. Теломеры визуализировались с использованием количественной флуоресценции *in situ* гибридизации (Q-FISH) с применением зондов пептидно-нуклеинового комплекса. Желтым цветом показаны теломеры; ДНК хромосом, окрашенная DAPI, – синим цветом. Флуоресценция на теломерах сестринских хроматид обычно имеет равную интенсивность [1]

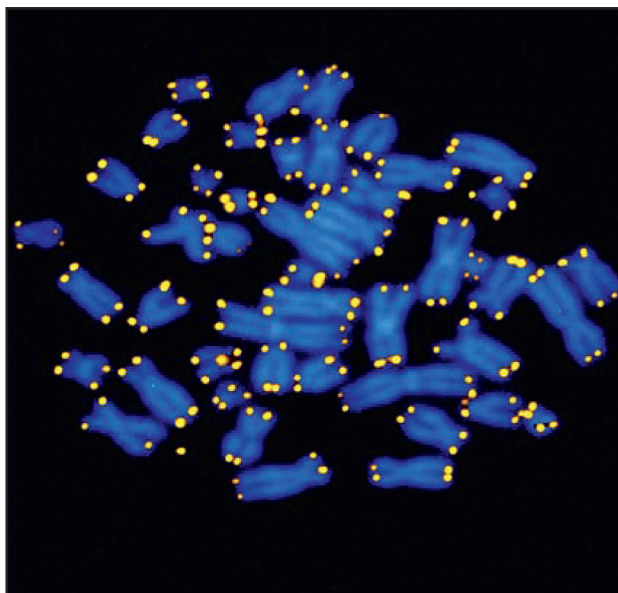
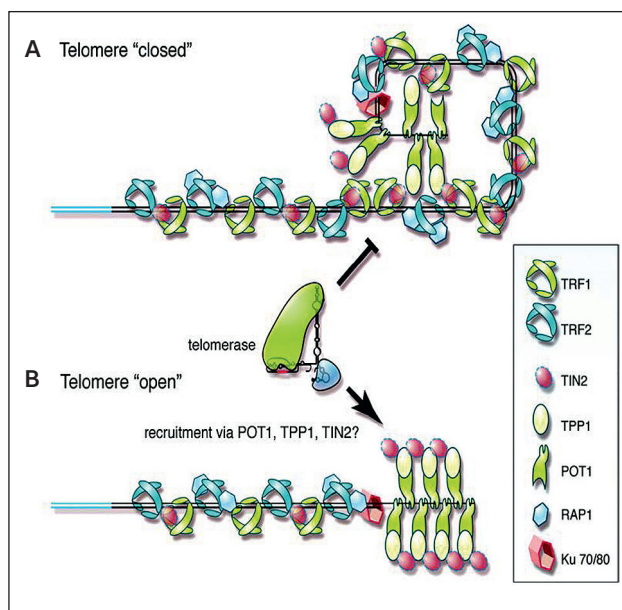


Рисунок 2

Функционально-теломерная последовательность связана с белками, которые взаимодействуют непосредственно с двухнитевыми теломерными повторами (гомомодимеры TRF1 и TRF2). Они связываются с G-богатой областью в самом конце хромосомы (POT1) и белками, которые взаимодействуют с RAP1, TPP1 и TIN2. В структуре на месте соединения одно- и двухцепочечной цепей теломерной ДНК присутствует также комплекс Ku70/80: **A** – теломера «закрыта»; TPP1 и POT1 образуют комплекс с теломерной ДНК через TIN2 и TRF1/2, если длина теломеры достаточна для прикрепления. TRF1 и -2, как известно, изгибают теломеру, в результате доступ теломеразы к ДНК оказывается заблокирован; **B** – теломера «открыта»; TPP1/POT1 рекрутирует и стимулирует ферментативную активность теломеразы преимущественно в коротких теломерах [1]



участке ДНК – праймере, к которому она могла бы добавить первый нуклеотид. В 1961 году Л. Хейфлик (*L. Hayflick*), наблюдая рост и умирание соматических клеток человека, выращиваемых в культуре, предположил наличие некоторого предела делений, которые способна совершить клетка прежде чем погибнет [3]. Этот предел, названный пределом Хейфлика, составляет для клеток человека 52 деления. Он предположил, что феномен умирания клеточной культуры можно использовать в качестве модели для изучения старения человека на молекулярном и клеточном уровнях. Однако роль репликативного старения в процессе старения человека и актуальности исследований *in vitro* долгое время оставались предметом споров. Клетки, по-видимому, делятся либо для сохранения нормального их числа при естественной убыли, либо в ответ на травмы. Многие клетки в организме человека могут разделяться во много раз больше, чем необходимо в течение обычного срока их жизни. Митотическая «резервная мощность» использовалась в качестве аргумента против идеи о том, что репликативное старение имеет какое-либо отношение к старению человеческого организма в целом. Однако нельзя ожидать, что все (в том числе стволовые) клетки в организме имеют подобный потенциал. Кроме того, очень трудно оценить фактическую репликативную активность стволовых клеток в тканях, таких как кишечник и костный мозг, в течение жизни с достаточной степенью точности. Оценки разных исследователей относительно гемопоэтических стволовых клеток у человека различаются более чем в 100 раз [4]. Конечность делений клетки в первую очередь связана с постепенным укорочением длины теломер при каждом следующем делении, что в итоге приводит к исчезновению стартовой площадки для ДНК-полимеразы и ее невозможности начинать удвоение ДНК для полноценного воспроизведения хромосом.

Однако при этих процессах длина теломер укорачивалась бы примерно на 50 пар оснований за один клеточный цикл, и клетка умирала бы значительно быстрее. В 1985 году Кэрол Грейдер (*Carol Greider*) обнаружила специфический фермент – обратную транскриптазу, которая катализирует добавление специфических гексануклеотидных повторов к 3' концу хромосомы, – ее назвали теломеразой [5]. Впоследствии было показано, что это не один, а целый комплекс ферментов (теломеразный комплекс), который обеспечивает динамическое равновесие между процессами укорочения и удлинения теломерных последовательностей. Минимальный работающий в системе *in vitro* комплекс теломеразы состоит из каталитической белковой субъединицы TERT, собственно и являющейся обратной транскриптазой, и рибонуклеотидной субъединицы TERC, которая дей-

ствует как матрица для синтеза ДНК. Однако *in vivo* существует множество дополнительных факторов, которые регулируют связывание, транспортировку и активность теломеразы [6, 7]. От уровня экспрессии и активности теломеразного комплекса зависит время жизни клетки. Он наиболее высок в стволовых клетках и на ранних стадиях эмбриогенеза. Мутации в различных компонентах теломеразы, таких как Tert, Terc, Dkc1 и shelterin (Tin2), приводят к ускоренному укорочению теломер и формированию целого ряда заболеваний (врожденный дискератоз, апластическая анемия). Укорочение теломер ниже пороговой длины и/или изменения активности теломер-связывающих белков приводят к потере теломерной защиты. В результате могут происходить слияние хромосом и, как следствие, нарушение их функционирования и репликации, остановка клеточного цикла и апоптоз. Также будут нарушаться и другие функции теломер, включая транскрипционное молчание генов, расположенных вблизи теломер («субтеломерное молчание»), и правильная сегрегация хромосом во время митоза [8]. Повышение активации этого комплекса, напротив, дает клетке возможность практически бесконечного деления, что приводит к формированию злокачественных новообразований [9].

Корреляция между уменьшением длины теломер и гибелью клеток привела к мысли, что этот же механизм лежит в основе старения всего человеческого организма и что в разных клетках активность теломеразного комплекса и длина теломер могут отличаться. Многочисленные исследования подтвердили, что теломеры в зародышевых клетках человека и эмбриональных тканях значительно длиннее, чем в зрелых тканях, и что теломеры укорачиваются с возрастом [10]. Было показано также, что теломеразная активность практически отсутствует в большинстве соматических клеток, но обнаруживается в активно пролиферирующих нормальных клетках и в большинстве случаев рака [11]. В отличие от многих других соматических тканей, гемопоэтические предшественники пролиферируют в костном мозге на протяжении всей жизни для поддержания адекватного числа циркулирующих форменных элементов крови: лейкоцитов, эритроцитов и тромбоцитов. К тому же в исследованиях, проведенных при трансплантации костного мозга, однозначно установлено, что в костном мозге здоровых взрослых индивидуумов содержатся мультипотентные предшественники, которые способны полностью восстанавливать гемопоэтические возможности реципиентов после трансплантации. В связи с этим, а также учитывая относительную легкость получения этих клеток, клетки крови чаще всего используют для изучения нормальных показателей длины теломер, их изменений при различных патологиях и как показатель при мониторинге ле-

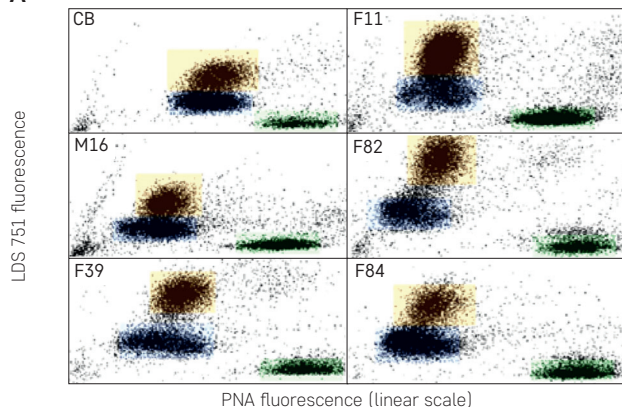
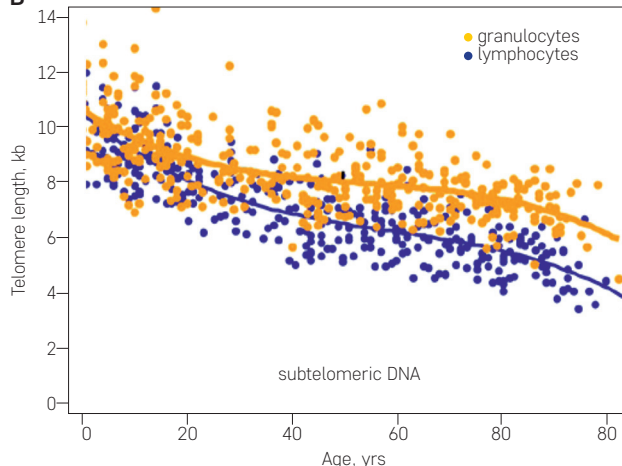
чения. Нормальная периферическая кровь и клетки костного мозга, как правило, имеют относительно низкую активность теломеразы.

Длина теломер может быть измерена в отдельных хромосомах, клетках или геномной ДНК. Есть несколько различных методов для измерения длины теломер, каждый из них имеет определенные преимущества и недостатки. Первый разработанный метод, который сегодня считается «золотым стандартом», – анализ терминальных рестрикционных фрагментов (TRF) с помощью Саузерн-блоттинга в комбинации с флуоресцентной *in situ* гибридизацией; он позволяет определить среднюю длину теломер в клеточной популяции. Достаточно широко используется также проточная цитофлуориметрия (*flow-FISH*), утвержденная для клинического использования, и варианты количественной ПЦР (qPCR). При прямом сравнении результатов исследования длины теломер лейкоцитов человека этими методами было показано, что метод *flow-FISH* по сравнению с другими более точен, чувствителен, специфичен и воспроизводим [12]. В частности, методом TRF, несмотря на признание его «золотым стандартом» измерения, невозможно обнаруживать очень короткие теломеры [13]. Чувствительность и специфичность метода *flow-FISH* достигает 91% в диагностике патологий с ультракороткими теломерами (например, врожденного дискератоза) [14].

Было установлено, что укорочение длины теломер коррелирует с рядом тяжелых заболеваний. Чрезвычайно интересным оказался вопрос о длине теломер в норме (рис. 3). Для адекватного понимания роли укорочения теломер в развитии, течении и лечении многих заболеваний важно установить диапазон нормальных значений этого показателя, особенно у детей. В первую очередь это связано с тем, что длина теломер уменьшается с возрастом не равномерно, как было показано в работе R.W. Frenck и соавт., которые исследовали изменение длины теломер в зависимости от возраста. Измеряли длину теломер лейкоцитов периферической крови у 75 членов 12 семей и в группе неродственных здоровых детей в возрасте 5–48 мес. Было установлено, что длина теломер достоверно различается в зависимости от возраста. Максимальная длина наблюдалась у детей в возрасте 18 мес. Затем, в течение первых пяти лет жизни, происходило быстрое уменьшение длины теломер – со скоростью до 1,0 тыс. пар оснований (kb) в год. Вероятно, это связано с высокой скоростью пролиферации большинства незрелых клеточных линий – предшественников гемопоэза в раннем детском возрасте. Начиная с 5 лет длина теломер стабилизируется и поддерживается на уровне примерно 12 kb до 25-летнего возраста; в дальнейшем начинается неуклонное укорочение теломер по мере уве-

Рисунок 3

Длина теломер в гранулоцитах и лимфоцитах периферической крови человека снижается с возрастом. **А** – цитофлуориметрический анализ ядродержащих клеток крови (CB – пуповинная кровь; M – мужская; F – женская; число указывает на возраст), гибридованных с флуоресцентно меченым PNA-зондом (СССТАА), специфичным к нуклеотидной последовательности теломер, также окрашенных LDS751 для выявления ДНК в клетке. LDS позволяет различать гранулоциты (оранжевая область), лимфоциты (синяя область) и контрольные клетки – бычьи тимокиты (зеленая область). Включение одних и тех же контрольных клеток в каждое измерение используется для корректировки повседневной вариации между экспериментами для получения более точных расчетов средней длины теломер в выбранной популяции. Флуоресценция теломер в гранулоцитах и лимфоцитах сходна в раннем возрасте, но, поскольку доля Т-клеток памяти относительно наивных Т-клеток с возрастом возрастает, флуоресценция теломер в лимфоцитах становится все короче относительно гранулоцитов. **В** – результаты расчета медианы флуоресценции теломер в гранулоцитах (оранжевые точки) и лимфоциты (синие точки) от 400 здоровых индивидуумов разного возраста. Длина теломер сильно варьирует в любом возрасте, но с течением времени наблюдается общий спад [1]

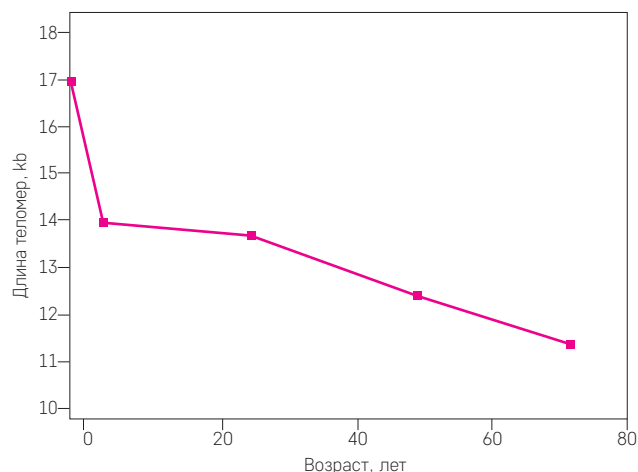
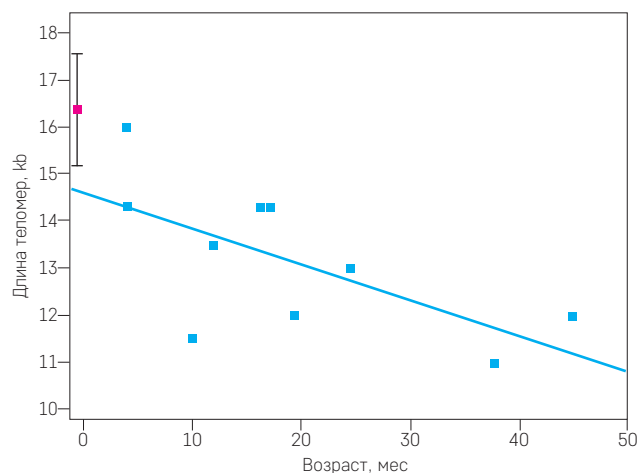
А**В**

личения возраста индивида. При этом длина теломер у здоровых людей уменьшается ниже критического уровня – 5–6 kb (рис. 4).

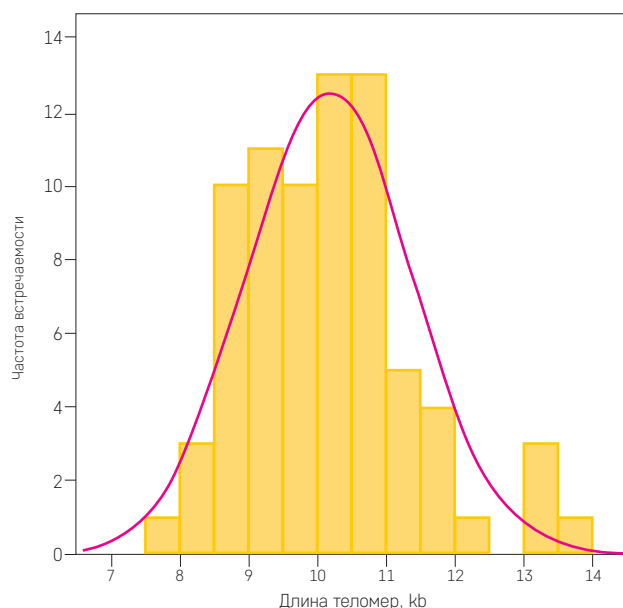
Эти данные свидетельствуют о том, что потеря теломерных повторов в гемопоэтических клетках – динамический процесс, который дифференциально регулируется у маленьких детей и взрослых [15]. После 25 лет при отсутствии патологий, существенно влияющих на качество жизни, и разнообразных

Рисунок 4

Динамика изменения длины теломер, измеренных в лейкоцитах, в зависимости от возраста: первые 2 года жизни характеризуются стремительным укорочением теломер; с 5 до 25 лет наблюдается фаза стабилизации, затем происходит неуклонное уменьшение их длины

**Рисунок 5**

Распределение длины теломер у новорожденных (n = 74) [18]



стрессовых воздействий скорость зависимо от возраста укорочения теломер становится более или менее постоянной величиной [16].

В 2015 году *P. Factor-Litvak* и соавт. [17] провели сравнительное исследование длины теломер лейкоцитов 490 новорожденных и их родителей. Были учтены разнообразные социально ориентированные и медицинские данные родителей: возраст, раса, религия, образование, результаты обследования родителей, течение беременности. Измерены длины теломер в лейкоцитах матерей в первом, втором и третьем триместрах беременности, а также в пуповинной крови и образцах крови отцов. Результаты показали, что длина теломер у новорожденных больше (9,50 kb), чем у их матерей (7,92 kb) и отцов (7,70 kb). Новорожденных с более длинными теломерами было больше среди девочек (на 0,144 kb), чем среди мальчиков. Теломеры лейкоцитов афроамериканских матерей были незначительно длиннее (0,34 kb), чем у белых матерей и матерей других рас. Никаких различий между преждевременными родами, низкой массой тела при рождении и образованием родителей выявлено не было. Показан широкий разброс длины теломер у новорожденных детей (рис. 5).

Длина теломер у новорожденных во многом зависит не только от наследственности, но и от ряда факторов, оказывающих воздействие на плод в период внутриутробного развития. В частности, стресс матери во время беременности связан с изменением развития плода и многими неблагоприятными долгосрочными последствиями для здоровья ребенка. Хотя механизмы, лежащие в основе этого эффекта, в настоящее время не ясны, на клеточном уровне возможным медиатором является регулирование длины теломер с помощью теломеразного комплекса. Это играет заметную роль в появлении и прогрессировании ряда заболеваний, а неблагоприятная внутриутробная среда может способствовать преждевременному укорочению теломер у новорожденных. Была обнаружена достоверная отрицательная связь между материнским стрессом и длиной теломер у новорожденных ($\beta = -0,463$; $p = 0,04$). Новорожденные, чьи матери испытывали высокий уровень стресса во время беременности, имели значительно меньшую длину теломер ($6,98 \pm 0,41$ kb) по сравнению с новорожденными матерей с низким уровнем стресса ($8,74 \pm 0,24$ kb; $t = -3,99$; $p = 0,003$) [19].

Существует множество исследований, подтверждающих связь между воздействием неблагоприятных социальных условий, насилия в детском возрасте, питания, состояния здоровья родителей на длину теломер у детей [20–25].

Так, в 2016 году было проведено исследование о воздействия питания детей первых месяцев жизни на длину теломер в дошкольном возрасте. Длину тело-

мер измеряли в лейкоцитах крови при рождении и в возрасте 4 и 5 лет. Использовали данные, включающие массу тела при рождении, характер вскармливания, факторы риска, длину теломер родителей на момент рождения ребенка. Было показано, что длина теломер детей на грудном вскармливании достоверно превышает таковую у детей, находящихся на смешанном или искусственном вскармливании, что в свою очередь влияет на длину теломер в возрасте 4–5 лет и, как полагают авторы, на долгосрочное здоровье [26]. Результаты многочисленных исследований дают возможность предположить, что длина теломер при рождении – это индикатор общей продолжительности жизни, она влияет на качество здоровья на всем ее протяжении и имеет большое значение в современной клинической педиатрической практике [27].

Возможно, быстрое укорочение теломер, наблюдаемое в раннем детском возрасте, отражает качественные различия в клеточном составе гемопоэтических тканей у маленьких детей и взрослых. Пуповинная кровь и кровь новорожденных содержат большее количество незрелых гемопоэтических предшественников, чем кровь взрослого человека [28], – это основа для развития банков пуповинной крови для трансплантации клеток костного мозга. Быстрая потеря теломерной ДНК на ранней стадии жизни может быть вызвана высокой скоростью пролиферации у самых незрелых субпопуляций гемопоэтических предшественников. Согласно этой модели, большое количество клеточных делений, которые необходимы для поддержания гемопоэза на протяжении всей жизни, будет инициироваться из частично дифференцированного пула предшественников, которые уже подверглись значительному количеству циклов укорочения теломер.

Количество публикаций, показывающих корреляцию между эмбриональным развитием и длиной теломер плода, быстро растет, однако точные механизмы, которые ответственны за разнообразные внутриутробные события, длину теломер и скорость ее укорочения на первых годах жизни, а также возникновение заболеваний в старшем возрасте, до сих пор неизвестны и нуждаются в дальнейших исследованиях.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

З.Р. Кагирова <http://orcid.org/0000-0001-9002-7909>

И.А. Дёмина <http://orcid.org/0000-0002-4317-2094>

А.Г. Румянцев <http://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Литература

1. Aubert G., Lansdorp P.M. Telomeres and Aging. *Physiol Rev* 2008; 88: 557–79.
2. de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev* 2005; 19: 2100–10.
3. Hayflick L., Moorhead P.S. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961; 253: 585–621.
4. Lansdorp P.M. Self-renewal of stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 1997; 3(4): 171–8.
5. Oeseburg H., de Boer R.A., van Gilst W.H., van der Harst P. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Arch* 2010; 459: 259–68.
6. Podlevsky J.D., Chen J.J. It all comes together at the ends: telomerase structure, function, and biogenesis. *Mutat Res* 2012; 730: 3–11.
7. Weinrich S.L., Pruzan R., Ma L., Ouellette M., Tesmer V.M., Holt S.E., Bodnar A.G., et al. Reconstitution of human telomerase with the template RNA component hTR and the catalytic protein subunit hTERT. *Nat Genet* 1997; 17: 498–502.
8. Schmidt J.C., Cech T.R. Human telomerase: biogenesis, trafficking, recruitment, and activation. *Genes Dev* 2015; 29: 1095–105.
9. Donate L.E., Blasco M.A. Telomeres in cancer and ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011; 366: 76–84.
10. Verdun R.E., Karlseder J. Replication and protection of telomeres. *Nature* 2007; 447: 924–31.
11. Stewart S.A., Weinberg R.A. Telomeres: cancer to human aging. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006; 22: 531–57.
12. Gutierrez-Rodriguez F., Santana-Lemos B.A., Scheucher P.S., Alves-Paiva R.M., Calado R.T. Direct Comparison of Flow-FISH and qPCR as Diagnostic Tests for Telomere Length Measurement in Humans. *PlosOne* 2014; 9 (11): 1–9.
13. Aubert G., Hills M., Lansdorp P.M. Telomere length measurement – Caveats and a critical assessment of the available technologies and tools. *Mutation Research* 2012; 730: 59–67.
14. Calado R.T., Young N.S. Telomere maintenance and human bone marrow failure. *Blood* 2008; 111: 4446–55.
15. Frenck R.W., Blackburn E.H., Shannon K.M. The rate of loss of the telomere sequence in human leukocytes varies with age. *Cell Biology* 1998; 95 (10): 5607–10.
16. Takubo K., Izumiyama-N. Shimomura, Honma N., Sawabe M., Aray T., Kato M., Oshimura M., K. Nakamura. The length of telomeres is characteristic of every human personality. *Experimental gerontology* 2002; 37 (4): 523–31.
17. Factor-Litvak P., Susser E., Kezios K., McKeague I., Cark J.D., Hoffman M., Kimura M., Wapner R., Aviv A. Leukocyte Telomere Length in Newborns: Implications for the Role of Telomeres in Human Disease. *Pediatrics* 2016; 137 (4): e20153927.
18. Moreno-Palomo J., Creus A., Marcos R., Herna'ndez A. Genomic Instability in Newborn with Short Telomeres 2014; 9 (3): e91753.
19. Marchetto N.M., Glynn R.A., Ferry M.L., Ostojic M., Wolff S.M., Yao R., Haussmann M.F. Prenatal stress and newborn telomere length. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215 (1): 94.
20. Robles L.T.F., Carroll J.E., Bai S., Reynolds B.M., Esquivel S., Repetti R.L. Emotions and Family Interactions in Childhood: Associations with Leukocyte Telomere. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 63: 343–50.
21. Asok A., Bernard K., Roth T.L., Rosen J.B., Dozier M. Parental responsiveness moderates the association between early-life stress and reduced telomere length. *Dev Psychopathol* 2013; 25: 577–85.
22. D'Mello M.J.J., Ross S.A., Briel M., Anand S.S., Gerstein H., Paré G. Association between shortened leukocyte telomere length and cardiometabolic outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Gen* 2015; 8: 82–90.
23. Drury S.S., Mabile E., Brett Z.H., Esteves K., Jones E., Shirtcliff E.A., Theall K.P. The association of telomere length with family violence and disruption. *Pediatrics* 2014; 134: E128–37.
24. Gotlib I.H., LeMoult J., Colich N.L., Foland-Ross L.C., Hallmayer J., Joormann J., Lin J., Wolkowitz O.M. Telomere length and cortisol reactivity in children of depressed mothers. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 615–20.
25. Needham B.L., Fernandez J.R., Lin J., Epel E.S., Blackburn E.H. Socioeconomic status and cell aging in children. *Soc Sci Med* 2012; 74: 1948–51.
26. Wojcicki J.M., Heyman M.B., Elwan D., Lin J., Blackburn E., Epel E. Early exclusive breastfeeding is associated with longer telomeres in Latino preschool children. *Am J Clin Nutr* 2016; 104 (2): 397–405.
27. Adams J., Martin-Ruiz C., Pearce M.S., White M., Parker L., von Zglinicki T. No association between socio-economic status and white blood cell telomere length. *Aging Cell* 2007; 6 (1): 125–8.
28. Podestà M., Bruschetti M., Cossu C., Sabatini F., Dagnino M., Romantsik O., Spaggiari G.M., et al. Preterm Cord Blood Contains a Higher Proportion of Immature Hematopoietic Progenitors Compared to Term Samples. *PLoS One* 2015; 10 (9): e0138680.