

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В УРОЛОГИИ

УДК 616.65-006.6-073.756.8

© П.В. Глыбочко, Г.А. Восканян, А.З. Винаров, А.С. Коробкин М.А. Шария, 2013

П.В. Глыбочко¹, Г.А. Восканян¹, А.З. Винаров¹, А.С. Коробкин² М.А. Шария² ВИЗУАЛИЗАЦИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МАГНИТОРЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

²ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
Минздрава России, г. Москва

Целью работы была первичная оценка возможностей магниторезонансной спектроскопии (МРС) как метода визуализации в ранней диагностике рака предстательной железы (РПЖ). В исследование вошли 36 пациентов в возрасте 49-81 год с подозрением на РПЖ по повышению уровня простатспецифического антигена (ПСА) и отсутствием изменений при пальцевом ректальном и трансректальном ультразвуковом исследованиях. Сканирование производилось на высокопольном томографе Philips Achieva TX 3T. Оценивались признаки наличия опухоли на томографических срезах согласно стандартным методикам. В качестве исследуемого спектроскопического критерия было выбрано превышение соотношением суммы пиков холина и креатина к цитрату двух стандартных отклонений от нормы $0,48 \pm 0,11$. Всем пациентам выполнялась трансректальная 12-точечная биопсия простаты, после чего морфологическое заключение сравнивалось с результатами МРС. Чувствительность метода составила 85%, специфичность – 63%, диагностическая точность – 75%. Все ложноположительные результаты метода были связаны с ПИН высокой градации, а также, возможно, с использованием нестрого критерия отклонения от медианы нормы. Точная локализация процесса имела место у 14 из 17 (82%) МРС-положительных больных. Оцениваемый спектроскопический показатель достоверно различался в группах больных с наличием опухоли и без нее, меньшие различия наблюдались между группами с ПИН высокой градации и раком, а также различными степенями дифференцировки аденокарциномы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, магниторезонансная спектроскопия, мультипараметрическая магниторезонансная томография, метаболические сдвиги, ранняя диагностика.

P.V. Glybochko, G.A. Voskanyan, A.Z. Vinarov, A.S. Korobkin, M.A. Shariya PROSTATE CANCER VISUALIZATION WITH MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY

The objective of the study involved primary assessment of magnetic resonance spectroscopy (MRS) as an imaging technique in early detection of prostate cancer (PCa). The protocol included 36 patients aged 49 - 81 years with PCa suspicion based on increased PSA level without pathologic signs on digital rectal examination and transrectal ultrasound. Scanning was performed with high-density MR scanner Philips Achieva TX 3T. The signs of tumor presence in the images were evaluated according to standard criteria, whereas the spectroscopic value selected for examination was the ratio of Choline+Creatine peaks by Citrate peak above 0.48 ± 0.11 . All patients underwent transrectal 12-core prostate biopsy, and consequent pathologic report was compared retrospectively with MRS data. The sensitivity of the technique accounted for 85%, whereas the specificity and diagnostic accuracy for 63% and 75% respectively. All false-positive results were associated with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and probably were partly due to loose threshold for examined value. The precise localization of pathologic lesions was observed in 14 of 17 (82%) MRS-positive patients. The evaluated spectroscopic ratio significantly differed between patients groups with verified tumour and without it, whereas less significant differences could be seen between high-grade PIN vs. cancer patients, and different Gleason pattern of adenocarcinoma.

Key words: prostate cancer, magnetic resonance spectroscopy, multiparametric magnetic resonance imaging, metabolic shifts, early detection.

Рак предстательной железы (РПЖ) является самым часто диагностируемым злокачественным новообразованием органов мочевой системы, занимающим 4-е место в структуре онкологической заболеваемости в нашей стране и 1-е место по темпам ее прироста в последние годы [1]. В связи с бурным развитием хирургических техник и появлением новых малоинвазивных и органосохраняющих методик лечения РПЖ в арсенале врача при постановке диагноза данного злокачественного новообразования на сегодняшний день имеется широкий выбор лечебных опций, многие из которых позволяют добиться превосходных результатов лечения в аспекте показателей общей и опухолевоспецифической выживаемости. Одним из важных условий

возможности и целесообразности применения радикальных методов лечения является ранняя диагностика опухолевого процесса, которая за последние десять лет существенно облегчилась благодаря повсеместному внедрению скрининга мужчин по уровню простатспецифического антигена (ПСА), результатам пальцевого ректального исследования (ПРИ) и трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ). Использование этих малоинвазивных и малоинвазивных методов привело к существенному повышению частоты первичной выявляемости рака простаты на локализованных стадиях, имеющих наилучший прогноз при применении радикальных подходов. Тем не менее нередко диагностический процесс от появления подозрения на заболевание

до его окончательной гистологической верификации оказывается сложным в связи с тем, что изолированное повышение уровня ПСА при отсутствии изменений при ТРУЗИ и ПРИ может быть очень чувствительным, но недостаточно специфичным признаком, констатирующим вероятность наличия заболевания, но не способным обеспечить визуализацию его субстрата [2]. При длительном сохранении повышенного уровня ПСА больные нередко подвергаются повторным биопсиям, которые оказываются отрицательными в связи с тем, что забор ткани производится «вслепую», то есть из всех участков паренхимы железы без конкретного указания на локализацию патологического процесса. В случае окончательного выявления рака предстательной железы у таких пациентов время до постановки диагноза может значительно удлиниться, что повышает риск образования микрометастазов и ухудшает прогноз заболевания после применения радикальной лечебной опции в итоге. С целью повышения информативности биопсии простаты, с одной стороны, разрабатываются ее альтернативные форматы, с другой стороны, остается актуальным вопрос поиска методом ранней диагностики рака простаты, которые одновременно обладали бы высокой чувствительностью и специфичностью, малой инвазивностью и возможностью точной локализации опухолевого субстрата для выполнения «прицельной» биопсии. В рамках различных протоколов во всем мире активно исследуются такие методы, как гистосканирование, динамическая и диффузионная магниторезонансная простатовезикулография, позитронно-эмиссионная томография и магниторезонансная спектроскопия (МРС), которая, будучи частью протокола мультипараметрической магниторезонансной томографии простаты, позволяет без прямого контакта с тканью выявить и локализовать специфические для рака простаты изменения клеточного метаболизма. Физический смысл метода заключается в анализе ответного магниторезонансного сигнала от ткани, спектральные характеристики которого позволяют судить о концентрациях определенных низкомолекулярных метаболитов. Впервые диагностическая ценность метода была показана на примере опухолей головного мозга еще в конце прошлого века [3], а в настоящее время он используется для диагностики органических заболеваний головного мозга и определенных локализаций злокачественных опухолей, метаболизм которых имеет характерные сдвиги. Было установлено, что для клеток рака про-

статы характерно снижение уровня лимонной кислоты (Cit), что, по-видимому, связано с усилением процессов аэробного окисления и с гиперактивацией аконитазы, а также повышение уровня холина (Cho) – основного гидрофильного компонента клеточных мембран, что может быть обусловлено учащением митозов и разрушением мембранных клеточных структур, а также снижением уровня креатина, промежуточного продукта белкового обмена (рис. 1) [4].

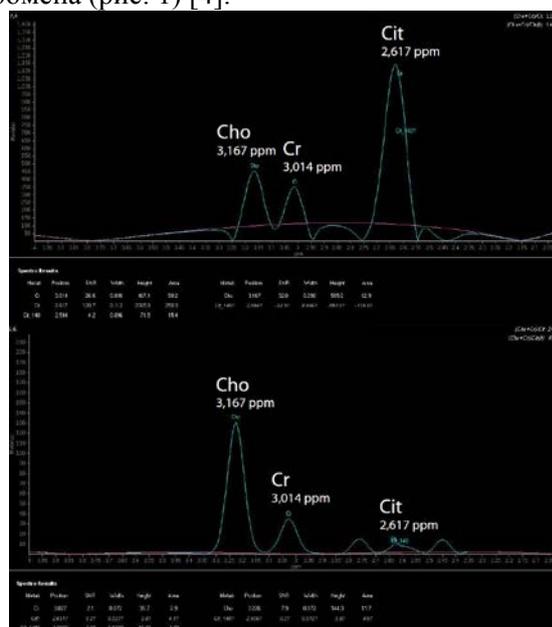


Рис. 1. Магниторезонансные спектры здоровой (вверху) и опухолевой (внизу) ткани. Опухолевый метаболизм характеризуется снижением количества лимонной кислоты (Cit) и повышением уровня холина (Cho)

Целью нашего исследования была изначальная оценка диагностического потенциала магниторезонансной спектроскопии (МРС) как самостоятельной диагностической методики для раннего выявления рака предстательной железы (РПЖ). В задачи исследования входили разработка и техническое совершенствование протокола выполнения процедуры, сравнительный анализ результатов спектроскопии и магниторезонансной томографии на добиопсийном этапе, оценка диагностической валидности обеих методик после получения гистологического заключения биопсийного материала с определением чувствительности и специфичности методик, анализом способности метода к точной топической локализации патологического субстрата, а также оценка способностей МРС в дифференциальной диагностике ПИН и РПЖ.

Материал и методы. На первичном этапе в протокол исследования последовательно были включены 36 мужчин в возрасте от 49 до 81 года с подозрением на РПЖ, основанным на изолированном повышении уровня

ПСА (4,52-53,4 нг/мл, медиана 7,81±9,01 нг/мл), не сопровождающимся изменениями при ТРУЗИ и ПРИ. Большинство пациентов (n=25, 70%) имели уровень ПСА в “серой зоне” 4-10 нг/мл. В качестве допущения при уровне ПСА более 20 нг/мл без гистологической верификации процесса критерием включения были отрицательные результаты остеосцинтиграфии [6]. Исследование выполнялось на высокопольном томографе Philips Achieva 3T TX без эндоректальной катушки (рис. 2), оснащенный спектроскопическим модулем. Учитывая длительное время сканирования и артефакты, появляющиеся при смещении простаты за счет перистальтики кишечника, исследование проводилось натощак, за несколько дней пациентам рекомендовалось исключить из рациона пищу, богатую клетчаткой. Врач лучевой диагностики, осуществляющий интерпретацию результатов исследования, был предварительно ознакомлен с уровнем ПСА и результатами УЗИ пациента. После получения нативных T2-сканов и оценки признаков наличия опухоли на них (рис. 3) выполнялось спектроскопическое сканирование объема простаты в вокселях фиксированного размера 7×7×7 мм (рис. 4). Длительность сканирования составляла 12-15 мин, а шумовой фон сигнала от воды и жира подавлялся с использованием сатураторов предоставленной производителем оборудования программной оболочки. Результатом сканирования являлся массив МР-спектров (рис. 5), которые интерпретировались как подозрительные на опухоль или неподозрительные на опухоль на основании превышения соотношения суммы уровней холина и креатина к цитрату медианы нормы в пределах двух стандартных отклонений ($\text{Cho}+\text{Cr}/\text{Cit} \geq 0,48 \pm 0,11$ [7]). Протокол исследования дополнялся внутривенным контрастированием парамагнетиком и выполнением диффузионной МРТ.



Рис. 2. Магниторезонансный томограф Philips Achieva 3T TX, оснащенный спектроскопическим модулем, позволяет получать изображения простаты высокого качества без использования эндоректальной катушки

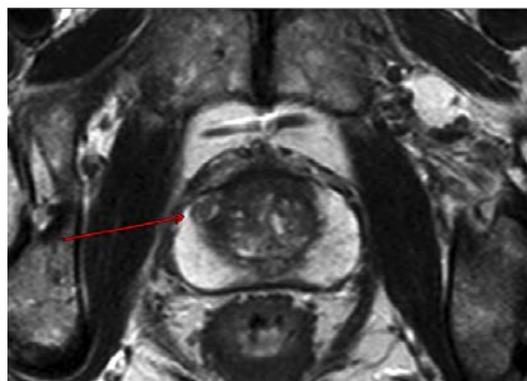


Рис. 3. На нативном аксиальном T2-скане определяется гипохогенный очаг в периферической зоне простаты, подозрительный на опухоль

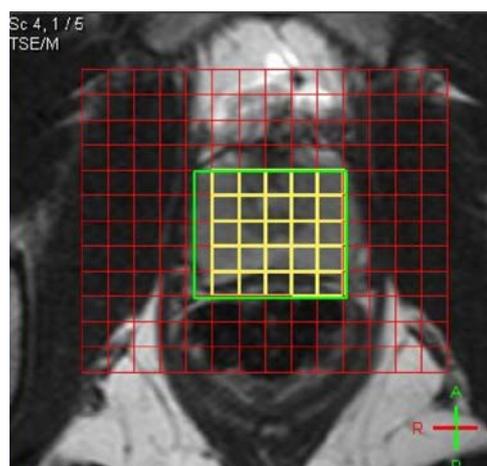


Рис. 4. Наложение воксельной сетки на простату на аксиальном срезе



Рис. 5. Массив МР-спектров, получаемый в ходе сканирования заданного объема вокселей

Результаты протокола МРТ фиксировались на электронный носитель в формате DICOM, а спектроскопического исследования – на бисектантную схему коронарного среза простаты, паттерн для последующей биопсии. 12-точечная трансректальная биопсия простаты под ультразвуковым контролем выполнялась по стандартной схеме в условиях стационарного урологического отделения, а хирург, производящий манипуляцию, был ознакомлен с данными магниторезонансных методов ис-

следования. После получения гистологического заключения наличие и локализация верифицированной опухоли сопоставлялись с результатами, полученными при магниторезонансной томографии и магниторезонансной спектроскопии, после чего производился анализ диагностической ценности магниторезонансной спектроскопии по показателям чувствительности и специфичности.

Результаты и обсуждение. Протокол первичного обследования в настоящее время полностью завершен у 36 пациентов. При МРТ у 13 пациентов (36%) были выявлены признаки наличия новообразования в периферической зоне на T2-нативных сканах, подтвержденные при выполнении динамического контрастного усиления и диффузионно-взвешенного сканирования. Ни у одного из этих пациентов не было выявлено нарушения целостности простатической капсулы, в то же время у двоих отмечалась регионарная лимфоаденопатия (уровни ПСА 18,31 и 28,01 нг/мл). Результаты спектроскопического сканирования свидетельствовали о наличии опухолевого поражения у 23 из 36 пациентов (63%), причем при ретроспективном сравнении с МРТ 12 из 13 МР-позитивных больных имели характерный сдвиг исследуемого спектроскопического соотношения, в то время как у 11 пациентов с патологическим спектром картина нативных T2-сканов не представлялась соответствующей наличию опухоли. По результатам морфологического исследования диагноз рака предстательной железы верифицирован у 20 из 36 (56%) пациентов, более чем у половины из которых (n=12) аденокарцинома оказалась умеренно дифференцированной, а у 7 (19%) из 36 больных выявлен ПИН высокой градации на фоне отсутствия аденокарциномы, что в дальнейшем было подтверждено иммуногистохимическим исследованием. Сопутствующие гистологические диагнозы включали гиперплазию простаты, хронический простатит и ПИН низкой градации. Распределение гистологических находок отдельно в группах с патологическими симптомами при спектроскопии и без них представлено на рис. 6. Из приведенной диаграммы видно, что у всех МР-позитивных больных имелись опухолевые поражения, клиническая значимость которых (от ПИН высокой градации до низкодифференцированного рака) была различной. Чувствительность МР-спектроскопии как самостоятельного метода диагностики РПЖ составила 85% (превосходя 65% для обычной МРТ), а специфичность – 63% (по сравнению с 94% для

МРТ). При верификации РПЖ совпадение локализации патологического процесса с данными МРС наблюдалось у 14 из 17 больных (82%), у 3 больных в вокселях патологического спектра обнаружен ПИН высокой градации.

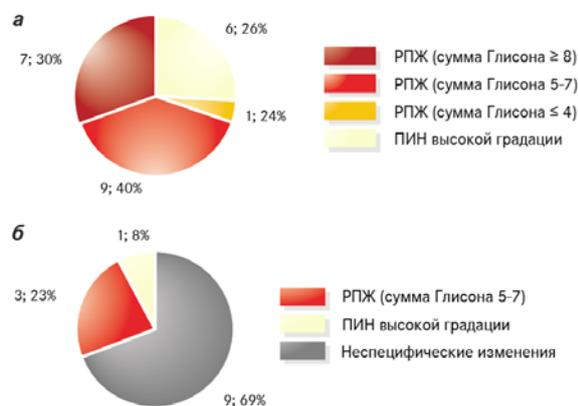
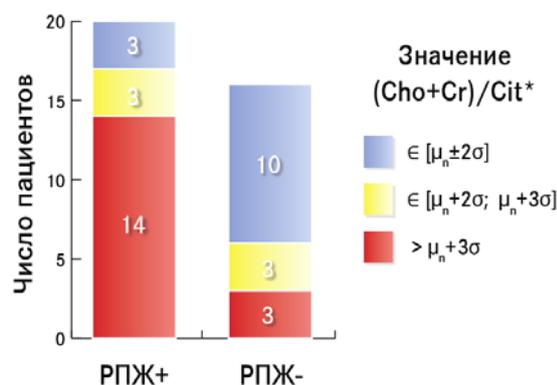


Рис. 6. Результаты гистологического исследования у больных с признаками наличия опухоли при МРС (а) и без таковой (б)

Диагностическая точность определена как 75%. Ретроспективный анализ значения исследуемого спектроскопического показателя в группах с наличием опухоли и без нее (рис. 7) показал, что итоговое снижение показателя специфичности могло быть связано с использованием нестрогого критерия отклонения от нормы – 2 стандартных отклонения вместо 3. Тем не менее между группами с гистологически верифицированным РПЖ и без него наблюдались статистически достоверные различия значения исследуемого интегрального спектроскопического соотношения, меньшие отличия были выявлены между группами с ПИН высокой градации и аденокарциномой, а также различными паттернами дифференцировки опухоли (рис. 8).



μ_n – медиана нормы
 σ – стандартное отклонение

Рис. 7. Отклонения значения исследуемого спектроскопического показателя от медианы нормы в группах с гистологически верифицированным раком и без него.

*- при отсутствии изменений на томограммах – максимальный размер воксельного массива

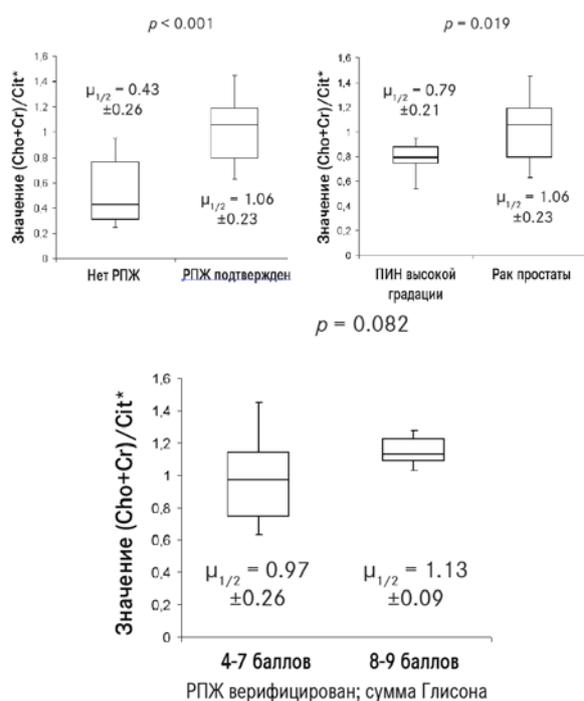


Рис. 8. Достоверность различий исследуемого соотношения (Cho+Cr)/Cit* между группами больных с различными гистологическими находками.

*- при отсутствии изменений на томограммах – максимальный размер воксельного массива

Ложноположительные результаты спектроскопического сканирования, связанные с наличием ПИН высокой градации, наряду с методологической особенностью использования нестрогих критериев нормы в нашем исследовании могли стать причиной снижения показателя специфичности магниторезонансной спектроскопии. Однако это подтверждает гипотезу, согласно которой функциональные и метаболические сдвиги, характерные для облигатных предраковых состояний, предшествуют анатомическим и ультраструктурным альтерациям органа. Именно поэтому предоставляемая информация о метаболизме тканей позволяет еще до появления структурных признаков опухоли, видимых при МРТ, и на более позднем этапе при ТРУЗИ, заподозрить

наличие опухоли. Функциональный характер магниторезонансной спектроскопии является важным отличием методики от другого активно исследуемого метода топической диагностики локализованного рака простаты – ультразвукового гистосканирования.

Важной особенностью и ограничивающим фактором в применении МРС является строгая необходимость выполнения сканирования до трансректальной биопсии простаты, так как постбиопсийные изменения (интрапростатическая геморрагия, нарушение целостности капсулы в месте прокола, воспалительная лимфаденопатия) делают магниторезонансную томографию неинформативной на протяжении длительного времени (до 3 месяцев) после манипуляции.

Выводы. Исходя из полученных нами первичных данных магниторезонансная спектроскопия представляется перспективным методом неинвазивной топической диагностики локализованного рака простаты с высокой чувствительностью, поэтому включение МРС в протокол мультипараметрической МРТ является обоснованным, особенно у пациентов, имевших в анамнезе отрицательные биопсии с отсутствием изменений при ректальном пальцевом исследовании и ТРУЗИ. Сочетание данных МРС с другими методиками топической диагностики (гистосканированием, диффузионно-взвешенной МРТ) может улучшить результаты ранней диагностики рака предстательной железы. Проведенное нами исследование имело ряд ограничений: малое число наблюдений, тщательно отобранная когорта больных, использование единственного спектроскопического показателя и отсутствие «ослепления» специалистов. Эти ограничения могут быть преодолены при продолжении исследования и позволят получить более достоверные данные о диагностическом потенциале исследуемой методики.

Сведения об авторах статьи:

Глыбочко П.В. – профессор, член-корр. РАМН, ректор ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Восканян Г.А. – аспирант кафедры урологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: albert.voskanyan@gmail.com

Винаров А.З. – профессор кафедры урологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. зам. директора НИИ Уронефрологии и репродуктивного здоровья человека по научной работе. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Коробкин А.С. – врач-рентгенолог отдела томографии ФГБУ РКНПК Минздрава России. Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а

Шария М.А. – д.м.н., в.н.с. отдела томографии ФГБУ РКНПК Минздрава России. Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15 а

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году. – М., 2010.
2. Ravizzini G, Turkbey B, Kurdziel K, Choyke PL. New horizons in prostate cancer imaging. Eur J Radiol. 2009 May;70(2):212-26. Epub 2008 Nov 7.
3. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol. 1996;17.

4. Costello LC, Franklin RB, Feng P. Mitochondrial function, zinc, and intermediary metabolism relationships in normal prostate and prostate cancer. *Mitochondrion*. 2005;5: 143-53.
5. Kurhanewicz J, Swanson MG, Nelson SJ, & Vigneron DB Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2002; 16(4),451-463.
6. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. 2011-2012 EAU Guidelines on Prostate Cancer.
7. Filip G, Claus, Hedvig Hricak, Robert R. Hattery. Pretreatment Evaluation of Prostate Cancer: Role of MR Imaging and 1H MR Spectroscopy. October 2004 *RadioGraphics*, 24, S167-S180.

УДК 616.62-006.6-076:616.631.6

© П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, К.А. Поляковский, Н.В. Потолдыкова, А.И. Глухов, Я.Е. Григорьева, 2013

П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.З. Винаров, К.А. Поляковский,
Н.В. Потолдыкова, А.И. Глухов, Я.Е. Григорьева
**ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ТЕЛОМЕРАЗЫ В КЛЕТОЧНОМ ОСАДКЕ
МОЧИ ДЛЯ НЕИНВАЗИВНОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ РАКА
МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

*ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва*

Целью нашей работы явилась оценка возможности использования определения активности теломеразы (АТ) в клеточном материале мочи для разработки неинвазивного метода диагностики рака мочевого пузыря (РМП). Исследование проводилось в урологической клинике Первого МГМУ им. И.М.Сеченова и в лаборатории МНИИМЭ, где было обследовано по 32 образца клеточного осадка мочи в до- и послеоперационном периодах и 32 образца опухолевой ткани у пациентов с РМП. Все образцы опухолевой ткани были подвергнуты гистологическому исследованию, диагноз рака подтвержден во всех случаях. Группу контроля составили 10 образцов клеточного осадка мочи и 10 образцов ткани мочевого пузыря у пациентов с гистологически верифицированным хроническим циститом. Клеточный материал осадка мочи получали путем центрифугирования мочи с промыванием осадка в растворе PBS и при последующем замораживании сухого остатка мочи в жидком азоте. В качестве образцов опухолевой ткани использовали операционный материал после трансуретральной резекции стенки мочевого пузыря, открытой резекции стенки мочевого пузыря, цистэктомии. Определение АТ в образцах проводили с помощью следующих методов: модифицированный TRAP-метод; электрофорез. Кроме того, все исследуемые образцы были проанализированы на предмет наличия в них ингибиторов АТ. При подозрении на наличие ингибиторов АТ проводился повторный анализ с разведением лизата для выявления истинных значений АТ. Чувствительность метода составила 96,9%, специфичность – 100%.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, теломераза, активность теломеразы, электрофорез, продукты амплификации теломеразной реакции.

P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev, A.Z. Vinarov, K.A. Polyakovskiy,
N.V. Potoldykova, A.I. Glukhov, Ya.E. Grigoreva
**DETERMINATION OF ACTIVE TELOMERASE IN CELLULAR URINE SEDIMENTS
FOR NONINVASIVE DIAGNOSIS OF BLADDER CANCER**

Our research aimed to evaluate the possibility of use of active telomerase (AT) determination in urine cell sediments for noninvasive diagnosis of bladder cancer (BC). This study was conducted in the urological clinic of the I.M. Sechenov First MSMU and laboratory of Moscow Research Institute of Medical Ecology. During investigation 32 urine sediments before and after the surgical treatment and 32 tissue samples from patients with BC were being examined. All tissue samples were subjected to histological examination, the diagnosis of cancer was confirmed in all cases. The control group consisted of 10 urine sediment samples and 10 bladder tissue samples from patients with histologically verified chronic cystitis. Cellular material was obtained by centrifuging fresh-voided urine, washing it in PBS solution and LN2 freezing the dry urine sediments. Tissue samples were obtained by transurethral resection of bladder wall, accessible resection of urinary bladder wall and cystectomy. All samples were examined for AT presence with TRAP-assay, electrophoresis. Besides, all samples were tested for telomerase inhibitors. In case of inhibitors presence suspicion samples were secondary tested by dilution of examining protein lysates for revelation of true AT values. Sensitivity of this method is 96.9%, specificity - 100%.

Key words: bladder cancer, telomerase, active telomerase, electrophoresis, TRAP.

Рак мочевого пузыря (РМП) – одна из самых распространенных опухолей мочевыводящих путей. В 2006 г. в Европе было диагностировано 104 400 случаев РМП, из которых 82 800 у мужчин и 21 600 у женщин. Это составляет 6,6% от всех злокачественных опухолей у мужчин и 2,1% у женщин. В структуре общей смертности от злокачественных новообразований на долю РМП приходится 3,1% у мужчин и 1,8% у женщин [1]. Основным методом диагностики рака мочевого пузыря остается цистоскопия с последующим взятием материала для гистологиче-

ского исследования. Данная методика является инвазивной и трудоемкой. В связи с этим большой интерес представляет внедрение неинвазивных методов диагностики, в частности исследование онкомаркеров РМП в клеточном материале мочи. В настоящее время активно обсуждается возможность использования фермента теломеразы в качестве универсального онкомаркера. Теломераза – фермент, синтезирующий теломерные повторы ДНК(ТTAGGG) на 3-концах хромосом. Ключевая роль данного фермента в поддержании процесса неограниченного деления клетки