БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Менделевич, В. Д.* Руководство по аддиктологии / В. Д. Менделевич. — СПб.: Речь, 2007. — 768 с.
2. *Короленко, Ц. П.* Психосоциальная аддиктология / Ц. П. Короленко, Н. В. Дмитриева. — Новосибирск: Олсиб, 2001. — 251 с.
3. *Змановская, Е. В.* Девиантология: психология отклоняющего поведения: учеб. пособие для студ. / Е. В. Змановская. — 2-е изд., испр. — М.: Академия, 2004. — 287 с.
4. *Кулаков, С. А.* Диагностика и психотерапия аддиктивного поведения у подростков: учеб.-метод. пособ. / С. А. Кулаков. — М.: Смысл, 1998. — 195 с.
5. *Короленко, Ц. П.* Психоанализ и психотерапия: монография / Ц. П. Короленко, Н. В. Дмитриева. — Новосибирск: НГПУ, 2003. — 667 с.
6. *Бернс, Р.* Развитие Я-концепции и воспитание / Р. Бернс. — М.: Прогресс, 1986. — 420 с.
7. *Роджерс, К.* Измерение изменений в «Я» / К. Роджерс // Психология самосознания: хрестоматия по соц. психологии личности; под ред. Д. Я. Райгородского. — Самара: БАХРАХ-М, 2003. — С. 447–459.
8. *Шибутани, Т.* Социальная психология / Т. Шибутани; пер. с. англ. В. Б. Ольшанского. — Ростов н/Д.: Феникс, 1998. — 544 с.

Поступила 17.05.2012

УДК 61:577.213/.217:575

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК (обзор литературы)

Н. Е. Фомченко, Е. В. Воропаев

Гомельский государственный медицинский университет

Молекулярные основы наследственной патологии сегодня являются наиболее изучаемой проблемой медицинской и молекулярной генетики. Не только генетические факторы могут определять развитие патологического процесса, но и так называемые эпигенетические — наследственные и ненаследственные изменения в экспрессии конкретного гена без каких-либо соответствующих структурных изменений в его нуклеотидной последовательности. В качестве причин возникновения заболеваний все большая роль отводится эпигенетической регуляции активности генов, основанной на аномальном метилировании. Метилирование является одной из модификаций ДНК, приводящих к изменению ее структурного и функционального статуса, что представляет интерес изучения влияния метилирования генома на основополагающие процессы, протекающие в живой клетке, а разнообразие биологических эффектов, в которые вовлечено метилирование ДНК, делают его интересным объектом исследований.

Ключевые слова: эпигенетика, метилирование ДНК, CG-динуклеотиды, CpG-островки, методы анализа метилирования ДНК.

BIOLOGICAL ASPECTS OF DNA METHYLATION (literature review)

N. E. Fomchenko, E. V. Voropayev

Gomel State Medical University

The molecular basis of hereditary pathology is now the most studied problem of medical and molecular genetics. The recent research shows that not only genetic factors may determine the development of pathological process, but also the so-called epigenetic factors including genetic and nongenetic changes in the expression of specific genes without corresponding structural changes in its nucleotide sequence. The role of the epigenetic regulation of gene activity based on abnormal methylation is assigned as one of the genetic causes of many cancers. Methylation is one of DNA modifications leading to a change in its structural and functional status, which variety of biological processes makes it subject of great interest for the study of the influence of the genome methylation on the fundamental processes in living cells.

Kew words: epigenetics, DNA methylation, CG-dinucleotides, CpG-islands, methods of DNA methylation profiling.

Введение

Благодраря современным молекулярно-биологическим методам расшифрованы генетические механизмы целого ряда заболеваний человека, что позволяет понимать закономерности функционирования генома в целом. В последнее время исследуются патологические состояния, связанные с функциональными нарушениями генов, вовлеченных в генез наследственных заболеваний и обусловленных аномалиями регуляции на уровне ДНК и РНК.

Геном человека содержит информацию двух видов — генетическую и эпигенетическую: генетическая информация — это руководство по созданию живого организма, а эпигенетическая — как, где и когда должна быть реализована эта генетическая информация [1, 2].

Эпигенетика исследует наследственные и ненаследственные изменения в экспрессии конкретного гена (определенных ДНК-последовательностей) без каких-либо соответствующих структурных изменений в его нуклеотидной последовательности, которые не могут быть объяснены классическими мутациями или структурными нарушениями.

В основе эпигенетической патологии на уровне ДНК лежит ряд механизмов, одним из которых являются аномалии метилирования промоторных и регуляторных районов гена [3].

Метилирование ДНК контролирует все генетические процессы в клетке: репликацию, транскрипцию, репарацию ДНК, рекомбинацию, транспозиции генов, — и является механизмом дифференцировки клеток и тканей, дискриминации и репрессии генов, защищает геном от экспрессии экзогенных вирусных и эндогенных повторяющихся последовательностей ДНК. Блокирование метилирования ДНК у животных останавливает развитие (эмбриогенез), включает апоптоз и обычно является летальным.

Изменение характера метилирования приводит к развитию различных патологических состояний. В качестве причин возникновения генетических и онкологических заболеваний большая роль отводится эпигенетической регуляции активности генов, основанной на аномальном метилировании CpG-островков в промоторных районах, что приводит их к полной инактивации [4]. Таким образом, исследования эпигенетической регуляции экспрессии генов в генетической патологии приобретают как научное, так и практическое значение.

Цель исследования

Осветить биологические аспекты метилирования на основе анализа научных источников по вопросам метилирования ДНК.

Обсуждение

Современное развитие молекулярной биологии позволяет получать информацию о генетической составляющей организма (картирование определенного гена-кандидата заболевания в определенном хромосомном локусе) и о механизмах ее реализации.

Метилирование геномной ДНК (метилом) представляет собой эпигенетическую программу клетки, контролирующую реализацию генетической информации. Метилирование – это химическая модификация (стабильная и наследуемая) молекулы ДНК без изменения нуклеотидной последовательности и без нарушения кодирующей способности ДНК, при которой специфические ферменты переносят метильные группы с S-аденозилметионина на остатки азотистых оснований, что можно рассматривать как часть эпигенетической составляющей генома. У млекопитающих метилирование ДНК заключается в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца с образованием 5-метилцитозина. У человека метилировано около 1 % геномной ДНК [5].

У человека за процесс метилирования ДНК отвечают три фермента, называемые ДНК-метилтрансферазами: 1(DNMT1), 3a(DNMT3a) и 3b(DNMT3b). ДНК-метилтрансфера́зы (ДНК-метилазы, англ. DNA methyltransferase, DNA MTase, DNMT) — группа ферментов, катализирующих метилирование нуклеотидных остатков в составе ДНК. Активность метилтрансфераз заключается в переносе метильных (CH3–) групп на азотистое основание цитозин в составе ДНК, ведет к изменению свойств ДНК, при этом изменяется активность, функции соответствующих генов, а также пространственная структура нуклеиновой кислоты (конформация).

Метилирование ДНК вовлечено в широкий круг биологических процессов, которые включают регуляцию экспрессии тканеспецифичных генов, клеточную дифференцировку, инактивацию X-хромосомы самок млекопитающих, регуляцию структуры хроматина, репликацию ДНК, латентный период у вирусов, канцерогенез и старение [6–8].

Важнейшими особенностями метилирования ДНК являются: стабильное сохранение в ряду многих поколений клеток; прямое или косвенное влияние на экспрессию генов [9].

В ДНК только одно основание может быть модифицировано посредством энзиматического метилирования — цитозин. Метилирование является обратимой ковалентной модификацией ДНК, когда цитозиновый остаток в CG-динуклеотиде метилируется в позиции N5 пиримидинового кольца. Метилирование цитозиновых остатков осуществляется с помощью ферментов ДНК-метилтрансфераз, которые переносят метильную группу S-аденозилметионина. Такая модификация является единственно допустимой в физиологических условиях химической модификацией ДНК у позвоночных и стабильно поддерживается в ряду клеточных делений, что обеспечивается целым семейством ДНК-метилтрансфераз. Остатки 5-метилцитозина могут удаляться из ДНК благодаря активности недавно обнаруженной гликозилазы или ДНК-деметилазы. Этот фермент способен узнавать метилированные CpG-динуклеотиды, трансформировать 5-метилцитозин в цитозин, не нарушая целостности ДНК, и осуществлять деметилирование на значительном участке нуклеотидной последовательности.

В геноме встречаются два типа распределения CpG-динуклеотидов:

1. Рассеянные CpG выявляются в геноме в виде одиночных динуклеотидов и составляют около 80 % всего количества. Они обнаруживаются чаще всего в межгенных и реже — в транскрибируемых последовательностях.

2. Районы обогащения CpG, называемые CpG-островками. CpG-ост- ровки располагаются вблизи структурных генов, преимущественно, в 5'-районах, которые содержат регуляторные последовательности, характерные для промоторов. CpG-островки присутствуют в промоторных районах 60 % генов, составляют от 0,5 до 1,5 т.п.н. (тысяч пар нуклеотидов), содержание C + G превышает 60 %, а соотно-

шение CpG/GpC должно составлять не менее 0,6. За редким исключением (импринтированные гены) CpG-островки промоторных районов в нормальных тканях не метилированы, что свидетельствует о функционально нормальном состоянии гена. Тканеспецифические гены, как правило, не имеют в своих промоторах CpG-островков. В них присутствуют одиночные CpG-динуклеотиды, степень метилирования которых варьирует в широких пределах в разных клетках и тканях и препятствует локальному связыванию факторов транскрипции. Подобные метилированные участки типичны для структурного хроматина и содержат нетранскрибируемые последовательности [10].

Влияние метилирования ДНК на структуру хроматина имеет большое значение для развития и функционирования живого организма. Известно, что хроматин существует в двух основных состояниях: деконденсированном (эухроматин, который содержит основную массу активно экспрессирующихся генов) и конденсированном (гетерохроматин, который содержит незначительное количество генов, представлен в основном повторяющимися последовательностями, в том числе псевдогенами). Структуру и функции хроматина определяют модификации его компонентов с помощью ацетилирования гистонов, которое приводит к деконденсации и активации, а метилирование ДНК способствует конденсации и инактивации хроматина. Метилирование ДНК участвует в изменении структуры хроматина определенного хромосомного локуса и приводит, соответственно, к отсутствию экспрессии генов без их структурных нарушений [11].

В общебиологическом плане феномен метилирования является элементом системы распознавания «свой-чужой». Роль метилирования ДНК как компонента клеточной «иммунной системы» заключается в уничтожении чужой или излишней ДНК (или подавлении ее функций), которая сохраняется, по-видимому, на протяжении эволюции. Соответственно, метилирование в организме выполняет ряд функций. Так, метилирование регуляторных элементов: промоторов, энхансеров (усилителей У человека за процесс метилирования ДНК отвечают три фермента, называемые ДНК-метилтрансферазами: 1(DNMT1), 3a(DNMT3a) и 3b(DNMT3b). ДНК-метилтрансфера́зы (ДНК-метилазы, англ. DNA methyltransferase, DNA MTase, DNMT) — группа ферментов, катализирующих метилирование нуклеотидных остатков в составе ДНК. Активность метилтрансфераз заключается в переносе метильных (CH3–) групп на азотистое основание цитозин в составе ДНК, ведет к изменению свойств ДНК, при этом изменяется активность, функции соответствующих генов, а также пространственная структура нуклеиновой кислоты (конформация).

В процессе эволюции переходы от прокариот к эукариотам и от беспозвоночных к позвоночным сопровождались резким увеличением числа генов. Эти изменения вызвали к жизни, видимо, и новые способы ограничения нежелательной активности «лишних» генов — формирование ядерной мембраны и нуклеосомную организацию хроматина в первом случае, функциональную переориентацию системы метилирования — во втором. Если у беспозвоночных она сводилась к подавлению активности потенциально опасных последовательностей ДНК (таких как вирусы и транспозоны), то у позвоночных ее назначение – еще и стабильная репрессия эндогенных генов (гены инактивированной Х-хромосомы, импринтированные гены, часть тканеспецифичных генов). Профиль метилирования, сильно влияющий на функциональное состояние гена, стабильно передается в ряду клеточных поколений. С этой точки зрения, для организмов с большой продолжительностью жизни и интенсивной тканевой регенерацией (позвоночные, растения) надежная система эпигенетической наследственности (метилирование ДНК) жизненно необходима [12, 13].

В эукариотических клетках описаны два типа процессов нормального метилирования. Первый тип — это *de nov*о метилирование, отвечающее за перераспределение метилирования во время эмбриогенеза и процессов дифференцировки, проходящих во взрослом организме. Второй тип метилирующей активности в эукариотических клетках называется поддерживающим метилированием и отвечает за сохранение уже имеющегося паттерна метилирования.

В клетках эукариот ядерная ДНК подвержена энзиматическому метилированию с образованием остатков 5-метилцитозина в основном в CG и CNG последовательностях. Это метилирование ДНК у растений и животных видо-, ткане- и органоидоспецифично, оно изменяется (уменьшается) с возрастом и регулируется гормонами. С другой стороны, метилирование генома может контролировать гормональный сигнал. Существуют репликативное и пострепликативное метилирования ДНК, которые обслуживаются множественными ДНК-метилтрансферазами.

Метилтрансферазы зрелых, эмбриональных и неопластических тканей имеют различную активность. Эти данные являются подтверждением того, что метилирование принимает участие в процессах дифференциации клеток, а метилирование белков хроматина является одним из параметров, которые характеризуют функциональное состояние клетки.

Нормальное развитие млекопитающих невозможно без метилирования ДНК, которое служит цели стабильного функционального подавления части генетического материала (silencing). На протяжении всей жизни функционирует относительно малая доля генома (~5 %), тогда как большую его часть составляет генетический балласт (Junk DNA), который подвергается интенсивному метилированию.

Определенным этапам онтогенеза соответствуют разные состояния метилирования ДНК. Накануне формирования восьмиклеточной бластоцисты происходит общее деметилирование ДНК. В течение имплантации ДНК метилируется de novo. У взрослых образец метилирования является ткане- и клеточноспецифичным. В нормальной ткани метилирование происходит, прежде всего, в областях, где плотность CpG-динуклеотидов низка, и большинство CpG-островков в норме полностью неметилированы. Также профиль метилирования может меняться в течение жизни организма. В процессе развития многоклеточных организмов меняется активность генов: одни гены неактивны (репрессированы), тогда как другие экспрессируются в эмбриональном периоде, но инактивируются позднее (перестают функционировать к моменту рождения особи). Такие изменения активности генов лежат в основе клеточной дифференцировки. А для таких генов как E-CAD и DBCCR1 показано метилирование в нормальных тканях по мере старения организма [14–18].

Метилирование цитозина в ДНК является потенциально опасным, поскольку спонтанное дезаминирование метилцитозина ведет к нуклеотидным заменам и мутациям. Несмотря на потенциальный груз мутаций, обусловленный присутствием сочетаний GpC, способных метилироваться, у млекопитающих сохраняется система метилирования, которая сохраняется в эволюции позвоночных и поддерживается естественным отбором.

Дефекты метилирования генов обнаружены при наследственных патологиях: аутосомно-рецессивных и Х-сцепленных заболеваниях [14, 19–25]. Значительные изменения картины метилирования наблюдаются на самых ранних этапах канцерогенеза. Знание особенностей распределения остатков метилцитозина в геноме в норме и при патологии чрезвычайно важно для понимания этиологии опухолей разного типа, а также для их ранней диагностики [26–31].

В настоящее время разработаны методы анализа метилирования ДНК в геноме, которые условно делят на две группы. К первой относятся методы анализа метилирования известных генов, которые используются в практической ДНК-диагностике. Вторая группа методов предназначена для анализа профиля метилирования всего генома, для поиска аномалий метилирования генов в определенном типе опухолей или на разных стадиях онкологического процесса и для поиска новых генов, вовлеченных в канцерогенез:

1. Метилчувствительная полимеразная цепная реакция (МЧ-ПЦР). Достоинством метода является высокая чувствительность, позволяющая анализировать метилированные аллели в присутствии большого избытка аллелей дикого типа.

2. Метилспецифическая полимеразная цепная реакция (МС-ПЦР). Преимущества метода: возможность анализа при малом количестве ДНК; высокая чувствительность и специфичность; простота и скорость выполнения диагностики.

3. На основе бисульфитной модификации ДНК разработано несколько вариантов методов, в том числе и картирование всех метилированнных цитозиновых остатков в известной последовательности ДНК. Метод позволяет выявлять динуклеотиды CpG в составе островков, метилирование которых необходимо и достаточно для подавления транскрипции соответствующего гена.

4. Амплификация метилированных CpG-островков. Метод позволяет избирательно амплифицировать CpG-островки, дифференциально метилированных в нормальных и опухолевых клетках (поиск новых генов, подвергающихся метилированию в опухоли).

5. Рестрикционно-ориентированное геномное сканирование позволяет одновременно анализировать статус метилирования в геноме нескольких тысяч CpG-островков. Метод может быть использован только для поиска новых CpG-островков генов, метилированных в определенном типе опухоли.

6. Метил-специфический фингерпринтинг (МСФ). Этот метод направлен на выявление аномального метилирования новых генов, вовлеченных в канцерогенез, в различных формах опухолей или на разных стадиях злокачественного процесса.

7. В настоящее время разрабатывается микрочиповая диагностика статуса метилирования промоторных районов генов. Метод применим для исследовательских работ и для ДНК-диагностики, позволяющей анализировать метилирование многих генов, вовлеченных в канцерогенез [32, 33].

Заключение

Итак, эпигенетический механизм метилирования является точным и специфичным механизмом регуляции экспрессии генома, и нарушение профилей метилирования приводит к не менее существенным последствиям, чем мутации определенных генов. Расшифровка специфического эпигенетического «кода» на уровне метилирования ДНК имеет огромное практическое значение и может быть исполь-

зована для диагностики онкологических заболеваний и наследственной патологии. Тесты на метилирование ДНК помогут клиницистам точно диагностировать и выявлять заболевания на ранних стадиях развития, грамотно осуществлять прогноз развития заболевания, возможность рецидива (онкологической патологии), предсказывать ответ организма пациента на терапию на основании результатов генетического анализа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Уоддингтон, К.* Организаторы и гены / К. Уоддингтон. — М.: Госиздат, 1947. — 239 с.
2. *Корочкин, Л. И.* Что такое эпигенетика / Л. И. Корочкин // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 9. — С.1156–1165.
3. *Чуриков, Н. А.* Молекулярные механизмы эпигенетики / Н. А. Чуриков // Биохимия. — 2005. — Т. 70, № 4. — С. 493–513.
4. *Коваленко, Т. Ф.* Метилирование генома млекопитающих / Т. Ф. Коваленко // Молекулярная медицина. — 2010. — № 6. — С. 245–267.
5. *Саложин, С. В.* Метилирование ДНК как один из основных эпигенетических маркеров / С. В. Саложин, Е. Б. Прохорчук, Г. П. Георгиев // Биохимия. — 2005. — Т. 70, № 5. — С. 641–650.
6. Геномика — медицине / под ред. В. И. Иванова, Л. Л. Киселева. — М.: Академкнига, 2005. — С. 179–216.
7. *Дефлер, В.* О биологическом значении метилирования ДНК / В. Дефлер // Биохимия. — 2005. — Т. 70, № 5. — С. 618–640.
8. *Шевченко, А. И.* Модификации хроматина в процессе инактивации Х-хромосомы у самок млекопитающих / А. И. Шевченко, С. В. Павлова // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 9. — С. 1225–1234.
9. *Разин, С. В.* Пространственная организация эукариотического генома и работа эпигенетических механизмов / С. В. Разин // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 12. — С. 1605–1614.
10. *Ажикина, Т. Л.* Изучение тканеспецифичного CpG-метилирования ДНК в протяженных геномных локусах / Н. П. Киселева, Ф. Л. Киселев // Биохимия. — 2005. — № 70. — С. 722–730.
11. *Коряков, Д. Е.* Модификации гистонов и регуляция работы хроматина / Д. Е. Коряков // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 9. — С. 1170–1185.
12. *Прохорчук, А. В.* Метилирование генома и его роль в функционировании эукариотического организма / А. В. Прохорчук, А. С. Рузов // Генетика. — 2000. — Т. 36, № 11. — С. 1475–1486.
13. *Бурьянов, Я. И.* ДНК-метилтрансферазы и структурно-функциональная специфичность эукариотических ДНК / Я. И. Бурьянов, Т. В. Шевчук // Биохимия. — 2005. — Т. 70, № 7. — С. 885–899.
14. *Costello, J. F.* Methylation matters / J. F. Costello // Med. Genet. — 2001. — № 38. — С. 285–303.
15. *Ванюшин, Б. Ф.* Метилирование ДНК и эпигенетика / Б. Ф. Ванюшин // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 9. — С. 1186–1200.
16. *Немцова, М. В.* Геномный импринтинг и наследственная патология у человека / М. В. Немцова // Молекулярная биология.— 2000. — № 4. — С. 646–653.
17. *Паткин, Е. Л.* Регуляторные механизмы импринтинга у млекопитающих / Е. Л. Паткин, И. О. Сучкова // Цитология. — 2006. — Т. 48, № 7. — С. 578–589.
18. *Платонов, Е. С.* Геномный импринтинг в эпигенетике млекопитающих / Е. С. Платонов, Д. А. Исаев // Генетика. — 2006. — Т. 42, № 9. — С. 1235–1249.
19. *Бабенко, О. В.* Функциональная патология генов RB1 и p16 в ретинобластомах / О. В. Бабенко, В. В. Землякова, С. В. Саакян // Молекулярная биология. — 2002. — № 36. — С. 777–783.
20. *Землякова, В. В.* Аномальное метилирование некоторых генов-супрессоров при спорадическом раке молочной железы / В. В. Землякова, А. И. Жевлова, В. В. Стрельников // Молекулярная биология. — 2003. — № 37. — С. 696–703.
21. *Логинов, В. И.* Уровень метилирования гена RASSF1A в эпителиальных опухолях почки, молочной железы и яичников / В. И. Логинов, А. В. Малюкова, Ю. А. Серегин // Молекулярная биология. — 2004. — № 38. — С. 654–667.
22. *Землякова, В. В.* Сравнительный анализ аномального метилирования CpG-островков, расположенных в промоторных областях генов p16/CDKN2A и p14/ARF при немелкоклеточном раке легкого и остром лимфобластном лейкозе / В. В. Землякова, В. В. Стрельников, И. Б. Зборовская // Молекулярная биология. — 2004. — № 38. — С. 966–972.
23. *Малюкова, А. В.* Метилирование предполагаемого гена-супрессора RASSF1 в опухолях шейки матки / А. В. Малюкова, В. И. Логинов, Д. С. Ходырев // Молекулярная биология. — 2004. — № 38. — С. 1005–1013.
24. *Кекеева, Т. В.* Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолевого роста и микросателлитная нестабильность в предраковых состояниях шейки матки / Т. В. Кекеева, А. И. Жевлова, Ю. И. Подистов // Молекулярная биология. — 2006. — № 40. — С. 224–230.
25. *Коваленко, Т. Ф.* Исследование статуса метилирования промотора гена PTEN при онкологических заболеваниях эндометрия и яичников / Т. Ф. Коваленко // Матер. Междунар. науч. конф. по биоорган. химии, биотехнологии и бионанотехнологии, посвящ. 75-летию со дня рождения академика Ю. А. Овчинникова. — М. – Пущино, 2009. — С. 240–241.
26. *Москалёв, Е. А.* Методы определения картины метилирования геномной ДНК при канцерогенезе: от отдельных нуклеотидов к метилому / Е. А. Москалёв, А. Т. Епринцев, J. D. Hoheise // Молекулярная биология. — 2007. — Т. 41, № 5. — С. 793–807.
27. *Ванюшин, Б. Ф.* Энзиматическое метилирование ДНК — эпигенетический контроль за генетическими функциями клетки / Б. Ф. Впанюшин // Биохимия. — 2005. — Т. 70, № 5. — С. 598–611.
28. *Бабенко, О. В.* Функционирование патологических генов RB1 и p16 в ретинлбластомах / О. В. Бабенко, В. В. Землякова, С. В. Саакян // Молекулярная бирология. — 2002. — № 36. — С. 777–783.
29. *Назаренко, С. А.* Эпигенетические модификации генома и болезни человека / С. А. Назаренко // Медицинская генетика. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 70–77.
30. *Залетаев, Д. В.* Диагностика эпигенетической патологии при наследственных и онкологических заболеваниях / Д. В. Залетаев, М. В. Немцова, В. В. Стрельников // Молекулярная биология. — 2004. — № 38. — С. 213–223.
31. *Киселева, Н. П.* Деметилирование ДНК и канцерогенез / Н. П. Киселева, Ф. Л. Киселев // Биохимия. — 2005. — № 7. — С. 900–911.
32. *Пальцева, М. А.* Введение в молекулярную медицину / М. А. Пальцева. — М.: Медицина, 2004. — С. 50 – 61.
33. *Залетаев, Д. В.* Метилирование ДНК как этиологический фактор канцерогенеза / Д. В. Залетаев, М. В. Немцова, Н. П. Бочков // Вестник РАМН. — 2002. — № 4. — С. 6–11.

Поступила 14.05.2012

УДК 612.172.2:796

ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В СПОРТЕ (обзор литературы)

Л. Л. Шилович

Гомельский государственный медицинский университет

Вариабельность сердечного ритма позволяет определить состояние гомеостаза по степени преобладания активности отделов вегетативной нервной системы и по величине активности подкорковых нервных центров определить напряжение регуляторных систем, что и позволяет прогнозировать степень физической тренированности, выявлять состояния перетренированности, контролировать процесс физической тренировки с целью его оптимизации.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, вегетативная нервная система, подкорковые нервные центры.