

It is described the experience using sujok treatment as an additional nonmedical method of sensation symptom in stomatological practice.

Литература

1. Зилов В.Г., Борисова Н.В., Меримская О.С. Су Джок терапия: использование систем соответствия кистей, стоп и пальцев для купирования болевых синдромов // Пособие для врачей. Международная Ассоциация Су Джок Акупунктуры, Негосударственное учреждение дополнительного образования и медицины Су Джок Академия. - М., 2000. - 24 с.
2. Стояновский Д.Н. Рефлексотерапия // Справочник. / под ред. д.м.н. проф. С.М. Зольникова. - Кишинёв: Картя Молдовеняскэю. - 1987. - С.11-26.
3. Пак Чже Ву Энергетическая система Гомовзаимодействия тела человека. -М.: Су Джок Академия, 1996. - 176 с.

Лекции

© СЕМИНСКИЙ И.Ж., ЯГЕЛЬСКАЯ М.В. -
УДК 18.177-089.888.11+616.697(075.8(075.8))

ГЕНЕТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА (ЛЕКЦИЯ 12)

И.Ж. Семинский, М.В. Ягельская.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МТА и АН ВШ д.м.н., проф. А.А. Майборода, курс медицинской генетики, зав. - проф. И.Ж. Семинский)

Резюме. Значение генетических факторов в развитии сахарного диабета в настоящее время общепризнано. Трудность генетического анализа сахарного диабета связана с наличием выраженного клинического полиморфизма, а также отсутствием единого гена, определяющего развитие заболевания. Однако, разработка популяционно-генетического анализа, научно-технический прогресс в области молекулярной генетики позволили ответить на многие вопросы, касающиеся роли наследственности в развитии сахарного диабета (особенно 1 типа).

Совершенствование статистических методов генетического анализа позволило отвергнуть простые моногенные гипотезы наследования СД. В настоящее время сахарный диабет относят к мультифакториальным (многофакторным) заболеваниям. Мультифакториальная модель наследования предполагает, что проявление болезни определяется соотношением средовых и генетических факторов. Под генетическим фактором при этом подразумевают совокупность аллелей многих полиморфных генов, ассоциирующихся с СД 1 типа, которые в клинической практике получили название "предрасполагающих генов" или "генетических маркеров" СД 1 типа.

Соотношение генетических и средовых факторов может иметь свое количественное выражение в виде показателя наследуемости. Его величина находится в прямой зависимости от частоты повторных случаев заболевания в семьях больных и в обратной зависимости от частоты заболевания в популяции.

По данным И.И. Дедова и соавт. коэффициент наследуемости для всего СД 1 типа, возникшего в

возрасте от 0 до 40 лет, в московской популяции составил 0,805, если принять полную зависимость развития заболевания от генетических факторов за 1. Это означает, что на 80% развитие СД 1 типа зависит от наследственной предрасположенности, а на 20% - от факторов внешней среды.

Большие споры вызывает вопрос о соотношении генетических и средовых факторов в развитии двух типов СД. Длительное время на основании большей частоты повторных случаев в семьях больных и более высокой конкордантности по заболеванию монозиготных близнецов СД 2 типа считали в большей степени зависимым от генетических факторов, а СД 1 типа - от внешнесредовых факторов. Однако при этом недостаточно учитывался факт значительно большей распространенности в популяции СД 2 типа по сравнению с распространенностью СД 1 типа. При исследовании и статистической обработке данных были получены результаты, которые показывают, что значение генетических факторов в развитии СД 1 типа все же несколько выше, чем при СД 2 типа.

Развитие СД 2 типа более чем на 50% зависит от генетического фактора, что определяет исключительную роль наследственности в прогнозировании заболевания.

В настоящее время известно более 70 моногенных синдромов, клиническое проявление которых нарушение толерантности к глюкозе или явный СД входят составной частью. Следовательно, мутации в разных локусах могут приводить к развитию сходного фенотипа. Однако моногенные синдромы составляют не более 1% всех случаев СД, при этом подавляющее большинство остальных случаев относится к. так называемому, идиопатическому СД.

При изучении генетики мультифакториальных заболеваний наибольшее распространение получил *генетико-эпидемиологический подход*. Сущность его заключается в сравнении частоты заболевания в популяции и в семьях больных СД, которое дает возможность получить наиболее надежную оценку значимости наследственных факторов в развитии заболевания. *Доказательством генетической гетерогенности определенной формы заболевания является повышение у родственников по сравнению с популяционной частотой той же формы заболевания, что и у больного, с которого начато исследование (пробанда), и отсутствие такого повышения (по сравнению с популяционными данными) для других форм.* Анализ семейного материала позволяет сделать вывод, что два типа СД наследуются независимо друг от друга и нозологически являются самостоятельными заболеваниями. Отсюда следует, что система генетических факторов, определяющих предрасположенность к двум типам СД, различна.

"Молекулярная генетика открыла принципиально новые перспективы в познании природы сахарного диабета, внесла мощную мажорную ноту в драматическую тональность... диагноза "инсулинзависимый сахарный диабет" (И.И. Дедов). Она сделала возможным предсказание развитие диабета у конкретного человека и разработку тактики борьбы с болезнью.

В отличие от моногенных синдромов сочетающихся с различными нарушениями углеводного обмена, при аутоиммунном СД 1 типа причина заболевания лежит не в мутации отдельных генов. С развитием и совершенствованием методов молекулярной генетики стало возможным изучение последовательности нуклеотидов, входящих в состав генов. Оказалось, что многие генетические системы отличаются выраженным полиморфизмом, различаясь у разных людей своим составом. Эти различные варианты одного и того же гена получили название аллелей. Конкретизация наследственной предрасположенности к СД 1 типа проводится путем изучения ассоциаций различных полиморфных генетических систем с СД. При этом изучается распределение отдельных аллельных вариантов данного гена в популяции и в случайной выборке больных СД 1 типа. В случае по-

ложительной ассоциации наблюдается накопление одного или нескольких генетических маркеров (вариантов генов и их комбинаций) у больных по сравнению с частотой этого маркера в популяции. В настоящее время выделен ряд генетических локусов на различных хромосомах, в которых обнаружена ассоциация полиморфных аллелей с СД 1 типа (табл.1).

Таблица 1.

Локусы, определяющие генетическую предрасположенность к развитию СД 1 типа

Локус	Ген	Хромосомная локализация	Семейный риск СД, %
IDDM1	HLA	6p21	32,0
IDDM2	INS	11p15,5	10,0
IDDM3		15q26	
IDDM4		11q13	2,0
IDDM5		6q25	5,0
IDDM6		18q	4,0
IDDM7		2q31	5,0
IDDM8		6q27	13,0
IDDM9		3q21-25	8,0
IDDM10		10p11.2	14,0
IDDM11		14p24,3-q31	
IDDM12		2q32.1-q33	
IDDM13		2q33-q34	
IDDM15		6q21	
GCK		7p	
DXS 1068		Xq	7,0

Из представленных данных видно, что не все гены имеют одинаковый вклад в предрасположенность к сахарному диабету. Наибольший вклад имеет локус IDDM 1 (HLA области), далее с большим отрывом следуют локусы IDDM 10, IDDM 8, IDDM 2 и IDDM 9. далее остальные. Локусы генов предрасположенности к сахарному диабету локализуются на различных хромосомах. Наиболее перспективной областью генома человека для поиска таких генетических маркеров является главный комплекс гистосовместимости - локус HLA, расположенный на коротком плече 6 хромосомы. Он был назван так потому, что гены этого региона определяют скорость, с которой отторгается кожный или другой тканевой трансплантат. Система HLA, помимо участия в отторжении трансплантата, выполняет в организме ряд других функций, важнейшими из которых является генетический контроль иммунного ответа и поддержание нормального гомеостаза.

В сущности, каждый человек, у которого развился СД 1 типа, имеет те или иные аллели HLA-области, ассоциирующиеся с этим заболеванием, независимо от наличия наследственной отягощенности ("семейная" или "несемейная" форма заболевания). Это показывает, что сходные гены вносят свой вклад в развитие диабета независимо от наличия или отсутствия семейной концентрации заболевания. Эти классические гены гисто-

совместимости чрезвычайно полиморфны, то есть различаются у разных людей своими последовательностями. В регионе главного комплекса гистосовместимости выделены 3 области, кодирующие молекулы 1, 2 и 3 классов. Антигены 1 класса (A, B, C и позже открытые E, F, G) представлены во всех ядросодержащих клетках организма и играют роль в противовирусном и противоопухолевом иммунитете. К антигенам класса 3 относятся факторы C2 и C4 комплемента, фактор пропердина BF, ген стероид 21-гидроксилаз, ген фактора некроза опухолей. Последний находится в неравновесном сцеплении с антигенами 2 класса и является одним из главных медиаторов процесса аутоиммунной деструкции в-клеток. Антигены класса 2 (DR, DP и DQ) представлены в норме на поверхности некоторых клеток иммунной системы (макрофагов, дендритических клетках, В-лимфоцитах, активированных Т-лимфоцитах и некоторых других) и играют основную роль в регуляции иммунного ответа.

Ассоциация СД 1 типа с антигенами системы HLA изучается уже на протяжении более 20 лет. Установлено, что DR3 и DR4 антигены положительно коррелируют с СД 1. Более 90% больных СД 1 типа европейской популяции имеют антигены DR3 или DR4 против 54% в популяции. Таким образом, HLA-DR3/4 - гетерозиготность повышает риск гораздо больше, чем носительство гомозигот DR3 или DR4. По данным американских авторов DR3 более высоко ассоциируется с СД 1 типа. В отношении северных европейских популяций обнаружено, что DR4 ассоциируется с СД 1 типа в большей степени, чем DR3. Этнические различия в частоте отдельных антигенов HLA свидетельствуют против утверждения, что эти антигены сами по себе определяют подверженность к СД 1 типа. Обнаруженное ранее повышение частоты некоторых антигенов 1 класса (B8, B15, B18, B35 и др.) слабо выражено и связано, вероятно, с неравновесным сцеплением обоих локусов.

С совершенствованием молекулярно-генетических методов в последние годы стало возможным проводить идентификацию аллельных вариантов различных генов (генотипирование). Оказалось, что DR и DQ-гены у разных людей отличаются выраженным полиморфизмом, т.е. разнообразием аллельных вариантов, различающихся составом. Все они организованы по одному и тому же принципу, в каждом подлокусе имеют не менее одного A и одного B полиморфных гена. В настоящее время известно 198 аллелей гена DQB1, 19 аллелей гена DQA1, и 35 аллелей гена DQB1.

При изучении ассоциации СД 1 типа с полиморфными аллелями HLA-DQA1 и HLA-DQB1 гена установлено, что у больных диабетом наиболее часто встречается группа аллелей, для которых характерно отсутствие аспарагина в 57 позиции в-цепи (Asp 57-). Частота гомозигот DQB1 Asp-578/Asp57 - у больных СД 1 типа составляет, по данным разных авторов, 76,3-96%.

Несколько позже было установлено, что наличие остатка аргинина в положении 52 а-цепи (Arg52+) тоже положительно коррелирует с СД 1 типа. В таком случае комбинация DQA-Arg52+/DQB-Asp57 - должна представлять максимальный риск развития СД 1 типа. Самыми высокими показателями риска обладают лица гомозиготные по DQA-Arg52+/DQB-Asp57-.

В русской популяции у больных СД 1 типа достоверно чаще встречаются аллели DQA1*0301 и 0401, DQB10201 и 0302. В тоже время достоверно реже у больных СД по сравнению с контрольной группой встречались аллели DQA1*0101 и 0201, DQB1*0503, *0602, *0603, *0301. Полученные данные близки к результатам исследований европейских популяций.

Таблица 2.
Распределение аллелей HLA-DQ A1 и DQ B1 генов на предрасполагающие (S) и предохраняющие (P)

№	Шифр аллеля	S или P	№	Шифр аллеля	S или P
1	DQA1*0101	P	12	*0303	P
2	*0102	P	13	*0401	P
3	*0103	P	14	*0402	P
4	*0201	P	15	*0501	S
5	*0301	S	16	*0502	S
6	*0401	S	17	*0503	p
7	*0501	P	18	*0601	p
8	*0601	P	19	*0602	p
9	DQB 1*0201	S	20	*0603	p
10	*0301	p	21	*0604	S
11	*0302	S	21	*0605	S

Анализ полученного материала позволяет предположить, что с СД 1 типа ассоциирует гены DQA1, кодирующие остаток аргинина в 52 положении (Arg52+), и гены DQB1, не кодирующие остаток аспарагина в 57 положении (Asp57-). Эти аллели условно обозначили как *предрасполагающие* (S) к развитию СД 1 типа, а аллели, кодирующие Arg52- и Asp57+, как *предохраняющие* (P) (табл.2). Предрасполагающие аллели гена HLA-DQA1 обнаружены у 83% больных, а ген DQB1 - у 87%. Для здоровых эти величины равны соответственно 45% и 47%. Наибольший риск развития диабета имеют носители аллелей DQA1*0301 и DQB1*0302.

Еще более высокие оценки риска могут быть получены, если в качестве маркеров рассматриваются не отдельные аллели генов HLA-DQA1 и DQB1, а их комбинации.

Частота гаплотипа с 4 предрасполагающими аллелями (SS/SS) у больных СД составляет 52% против 4% в контрольной группе (RR=23,1 p<0,001). Генотипы, состоящие из трех предрасполагающих и одного протективного аллелей, можно разделить на две подгруппы. Когда гаплотип S-S представлен у гена DQB1, а S-P - у DQA1, то соответствующие генотипы встречаются у

больных достоверно чаще ($RR=3,21$, $p<0,0(5)$), чем в случае ситуации S-S от DQA1 и S-P от DQB1. Последние генотипы также представлены чаще среди больных, однако, не достигают статистически значимых уровней. Таким образом, имеющиеся данные позволяют предполагать, что большую роль в развитии заболевания имеют аллели HLA-DQB1, кодирующие Asp57.

Таблица 3.

Распределение комбинаций предрасполагающих (S) и протективных (P) аллелей HLA-DQ генов среди больных СД 1 типа и в контрольной группе

HLADO A/B	Больные СД 1 типа, %, n=113	Контроль, % N=121	RR	P
SS/SS	52,0	4,0	23,112	0,001
SP/SS	23,0	8,0	3,21	0,005
SS/SP	16,0	12,0	0,1	ОД
SP/SP	7,0	20,0	0,02	0,01
PP/SS	1,0	7,0		
SS/PP	1,0	8,0		
PP/SP	0,0	17,0	0,02	0,001
SP/PP	0,0	16,0	0,02	0,001
pp/pp	0,0	8,0	0,04	0,001

Из таблицы 3 видно, что среди больных резко снижена частота комбинаций из одного предрасполагающего и трех протективных аллелей (всего 2 чел.) и не обнаружено индивидов с четырьмя протективными аллелями, в то время как в контрольной группе частота таких комбинаций составляет 56% ($RR=0,02-0,04$, $p<0,001$).

Для характеристики "силы" генетического маркера используются два показателя - абсолютного и относительного риска развития заболевания у носителей того или иного гена или их комбинаций, рассчитываемых по специальным формулам.

Показатели абсолютного риска характеризуют вероятность развития заболевания у носителей данного маркера. "Относительный риск" (обозначается обычно RR) показывает, во сколько раз риск развития заболевания выше у лиц, имеющих этот маркер, по сравнению с лицами, не имеющими данного генетического маркера. Показатель относительного риска используется обычно для сравнительной характеристики изучаемых маркеров. Абсолютный риск является наиболее объективным показателем значения генетического маркера в прогнозировании заболевания.

В русской популяции абсолютный риск развития СД 1 типа у носителей четырех предрасполагающих аллелей составил 2,54, что в 13 раз выше популяционного, рассчитанного для Москвы. Для носителей трех предрасполагающих аллелей риск составил 0,4, а для всех остальных людей - 0,05% и ниже.

Для различных популяций характерны свои особенности, касающиеся разной степени ассоциаций, а в отдельных популяциях наблюдаются ассоциации с "нестандартными" генотипами. Вариабельность этих ассоциаций диктует необходимость их изучения в каждой конкретной популяции. Данные литературы о частоте HLA-антигенов и полиморфных аллелей генов среди здоровых и больных в различных популяционных группах неоднозначны и применимы лишь для каждой отдельной изученной популяции.

Сравнительный анализ ассоциации используемых маркеров с заболеваемостью СД 1 типа в различных популяциях имеет значение для изучения механизма действия. Другими словами, ассоциация СД 1 типа с одними и теми же генетическими маркерами в разных популяциях свидетельствует в пользу патогенетической сопричастности исследуемых генов или их комбинаций к заболеванию. Частоты встречаемости генотипов Asp57 - коррелируют с заболеваемостью СД 1 типа. Точный механизм возникновения и развития СД 1 типа до настоящего времени не установлен. По мере накопления данных о молекулярных механизмах развития СД 1 типа появляется много гипотез, в том числе и в отношении той роли, которую могут играть остатки Arg52 и Asp57. Пока не ясно, на каком уровне действуют антигены системы HLA. Возможно, что действие этих молекул проявляется при установлении активной супрессии иммунного ответа против собственных антигенов во время созревания Т-лимфоцитов в тимусе. Дефекты этого механизма могут привести к появлению на периферии потенциально опасных Т-лимфоцитарных клонов. С другой стороны, если предположить, что некоторые гетеродимеры DQ способны связывать и представлять собственные антигены Т-хелперам, то иммунный ответ, регулируемый этими клетками, может быть направлен против собственных белков, имеющих сходную антигенную структуру.

Гуссо и Dorman [15] разработали теорию деструкции в-клеток на основе цепей DQ-антигенов. Основным моментом является структурное изменение участка макрофага, представляющего антиген лимфоциту (молекула DQ). При наличии аспарагиновой кислоты в 57 положении в-цепи между а и в-цепями возникает "мостик", препятствующий внедрению антигена и его презентации. При наличии другой аминокислоты в 57 положении в-цепи и аргинина в 52 положении в-цепи место прикрепления антигена остается открытым, становится возможным его внедрение и запуск аутоиммунного процесса.

Таким образом, риск развития СД 1 типа у каждого конкретного человека может быть оценен по наличию тех или иных предрасполагающих или предохраняющих генетических маркеров заболевания.

GENETICS OF DIABETES

I.J. Seminsky, M.V. Yagelskaya

(Irkutsk State Medical University)

Value of genetic factors in development of diabetes now is conventional. Difficulty of the genetic analysis of diabetes is connected to presence of the expressed clinical polymorphism, and also absence of the uniform gene determining development of disease. However, development of the genetic analysis, scientific and technical progress in the field of molecular genetics allowed to answer many questions concerning a role of a heredity in development of a diabetes (especially 1 type).

Литература

1. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Зилов А.В. Межпопуляционный подход в установлении ассоциированной с HLA-генетической предрасположенности к инсулинзависимому сахарному диабету. Сахарный диабет. - 1998. - №1. - С.19-21.
2. Балоболкин М.И. Диабетология. - М.: Медицина. - 2000. - 672 с.
3. Бочков Н.П., Гинтер Е.К., Сергеев А.С. Генетика сахарного диабета: итоги и перспективы исследований // Вест. АМН СССР. - 1989. - №5. - С.17-22.
4. Давиденкова Е.Ф., Либерман И.С. Генетика сахарного диабета // Ленинград, Медицина. - 1988. - 159 с.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Сахарный диабет. - 1998. - №1. - С.7-8.
6. Зилов А.В., Алексеев Л.П. Болдырева М.Н. Генотипы HLA класса в русской популяции при инсулинзависимом сахарном диабете // Сахарный диабет. - 1989. - №1. - С.31-33.
7. Bodmer J., March S. HLA class nucleotide sequences 1991 // Tissue Antigens / - 1991. - Vol.31. - P. 181-189.
8. Chem M.M., Anderson V.E., Bardosa J. Empirical Risk for insulin - dependent Diabetes in Sibs // Diabetics. - 1982. - Vol.31. - P.1115-1118.
9. Dorman J., La Porte R., Stone R. Worldwide differences in the incidence of type I diabetes are associated with amino acid variation at position 57 of HLA-DQ b chain // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1990. - Vol.87. - P.235-247.

Педагогика

© КОРЖУЕВ А.В., ШЕВЧЕНКО Е.В. -

УДК 614:378

МЕДИЦИНСКАЯ ПЕДАГОГИКА - МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?!

А. В. Коржухе, Е.В. Шевченко.

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор - акад. МТА и АН ВШ д.м.н., проф. А.А. Майборода, кафедра медицинской и биологической физики, зав. каф. - проф. Е.В. Шевченко)

Резюме. В статье обсуждаются актуальные проблемы медицинской педагогики как одной из отраслей педагогики высшей школы. Обсуждаются такие важные задачи данного учебного курса как формирование у будущих врачей критического стиля мышления и толерантности.

Всем известно, что в последнее время в рамках педагогики высшей школы формируются различные ее "отрасли": военная педагогика, инженерная педагогика, музейная, театральная педагогика и ряд других. За это педагогическая наука интенсивно критикуется, и мы сразу хотим ответить критикам примером из науки "сильнейшей гносеологической версии" - физики, в которой давным-давно сложились и общеприняты термины: физика плазмы, физика твердого тела, физика звезд, ядерная физика и огромное множество других, обозначающих отраслевое деление физического научного знания. И это ни у кого никаких претензий не вызывает.

Отраслевое деление педагогики высшей школы также обусловлено объективными обстоятель-

ствами и наиболее значимыми являются следующие два: во-первых, педагогика все более "широко" проникает во все области человеческой жизни (хотя реально этот вроде бы очевидный факт стал осознаваться научно-образовательным сообществом относительно недавно), а во-вторых, в различных сферах существует специфика педагогической деятельности - потому, видимо, стали обособляться различные отрасли педагогического знания, "впитывая" общедидактические и методологические принципы, законы и категории, и преломляя их по принципу "общее в конкретном" в тех или иных условиях и обстоятельствах.

Всем сегодня хорошо известно, насколько зависит эффективность лечения от того, в какой степени больной доверяет своему лечащему вра-