

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

№ 6 (219) Июнь 2013

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

No 6 (219) 2013

Published in cooperation with and under the patronage
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК**

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, рецензии, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ, ინგლისურ და გერმანულ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებიდან.

МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,
образования и искусств США.
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционного совета

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава,
Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Николай Гонгадзе,
Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава,
Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава, Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили,
Вадим Саакадзе, Вальтер Стакл, Фридон Тодуа, Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани,
Рудольф Хохенфеллнер, Рамаз Шенгелия

НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционной коллегии

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия),
Амиран Гамкрелидзе (Грузия), Константин Кипиани (Грузия),
Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия),
Тамара Микаберидзе (Грузия), Тенгиз Ризнис (США), Дэвид Элуа (США)

Website:

www.geomednews.org

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

Версия: печатная. **Цена:** свободная.

Условия подписки: подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.

Контактный адрес: Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, V этаж, комната 5

тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: ninomikaber@hotmail.com; nikopir@dgmholding.com

По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,
Education, Industry & Arts (USA)

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

SCIENTIFIC EDITOR

Lauri Managadze

EDITOR IN CHIEF

Nino Mikaberidze

SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL

Lauri Managadze - Head of Editorial council

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Leo Bokeria, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Vadim Saakadze, Ramaz Shengelia, Walter Stackl, Pridon Todua, Kenneth Walker

SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD

Zurab Vadachkoria - Head of Editorial board

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany), Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA), Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA)

CONTACT ADDRESS IN TBILISI

GMN Editorial Board
7 Asatiani Street, 5th Floor
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91
995 (32) 222-54-18
995 (32) 253-70-58
Fax: 995 (32) 253-70-58

CONTACT ADDRESS IN NEW YORK

D. & N. COM., INC.
111 Great Neck Road
Suite # 208, Great Neck,
NY 11021, USA

Phone: (516) 487-9898
Fax: (516) 487-9889

WEBSITE

www.geomednews.org

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее шести и не более пятнадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

5. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

6. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

7. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Библиографическое описание литературы составляется на языке текста документа. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующему номеру данной работы в списке литературы.

8. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

9. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

10. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: вступление, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 6 pages and not exceed the limit of 15 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

5. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

6. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

7. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

8. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

9. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

10. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: introduction, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 6 გვერდზე ნაკლებსა და 15 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

5. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

6. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

7. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხილებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

9. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

10. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: შესავალი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Содержание:

Gurgenidze M., Kiladze M., Beriashvili Z. MINIINVASIVE SURGICAL MANAGEMENT OF CHOLELITHIASIS FOR ELDERLY AND SENILE PATIENTS: A RETROSPECTIVE STUDY	7
Mamaladze M., Ustiashvili M. CLINICAL PARALLELS IN TREATMENT OF REVERSIBLE PULPITIS	14
Бешкенадзе Е.И., Чипашвили Н.Ш. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КАНАЛОВ И КОРНЕЙ ЗУБА ПЕРВОГО ПРЕМОЛЯРА ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ В ГРУЗИНСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ.....	22
Целуйко В.И., Ополонская Н.А., Вашакидзе З.С. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА ВАРФАРИНА И РИВАРОКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ.....	28
Стельмах В.В., Оковитый С.В., Романцов М.Г., Туан Н.Х., Оюнгерел М. МЕГЛЮМИНА АКРИДОНАЦЕТАТ В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ HBeAg-ПОЗИТИВНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В.....	33
Khaburzania M., Beridze M. PROGNOSTIC VALUE OF EEG PATTERNS IN DIFFERENT ETIOLOGICAL TYPES OF COMA.....	40
Ивахненко Е.С., Няньковский С.Л. ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИКОВ НА ДИНАМИКУ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ НА БЕЛОК КОРОВЬЕГО МОЛОКА У МЛАДЕНЦЕВ	46
Приступа Л.Н., Кмыта В.В., Савченко О.В. ГЕН ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА: СТРУКТУРА, ПОЛИМОРФИЗМ И КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ	53
Smeyanov V., Tarasenko S., Smeyanova O. DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF THE INTERNAL AUDIT MECHANISMS TO BE USED IN THE HEALTH CARE FACILITIES	58
Mehtiyev T. THE USE OF DRUGS IMPAZA AND NEBIDO IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS OF REPRODUCTIVE AGE	61
Ибраева А.Ш., Каусова Г.К. ОРГАНИЗАЦИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ГОРОДА РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН.....	66

ГЕН ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА: СТРУКТУРА, ПОЛИМОРФИЗМ И КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ

Приступа Л.Н., Кмыта В.В., Савченко О.В.

Сумский государственный университет, медицинский институт,
кафедра внутренней медицины, Сумы, Украина

Структура гена. Ген глюкокортикоидного рецептора (GR) человека (ядерный рецептор, подсемейство 3, группа С, член 1 h-GR/NR3C1) представлен единственной копией, которая находится в локусе 5q31.3 (длинное плечо 5-ой хромосомы, 3-й участок, 1-я полоса, 3-я субполоса). Длина гена составляет 157581 пар оснований. Ген состоит из девяти экзонов, кодирующих последовательность из 777 аминокислотных остатков [4,10]. Экспрессия гена NR3C1 находится под контролем нескольких альтернативных первых экзонов, между которыми в интроне локализованы семь тканеспецифических промоторов, которые через различные механизмы контролируют экспрессию гена в органах и тканях [5]. Метилирование альтернативных экзонов и промоторов осуществляется через эпигенетический механизм регуляции активности гена. Вероятно, что активность различных промоторов влияет на выбор механизма сплайсинга, что приводит к образованию различных изоформ GR [25].

Изоформы GR. Известны четыре изоформы рецептора - GR- α , GR- β , GR- δ и GR- γ , которые отличаются С-терминальным участком:

α -изоформа - функциональный рецептор, кодируемый экзонами 2-9 α , представлен рядом более коротких субизоформ, в которых отсутствуют некоторые аминокислоты на С-конце, что не влияет на связывание с гормоном, но модифицирует процессы транслокации активированных рецепторов в ядро;

β -изоформа, которая является результатом альтернативного сплайсинга 9 β -экзона вместо 9 α , не имеет глюкокортикоид-связывающего домена и соответственно не способна связывать глюкокортикоиды (ГКС), количество мРНК GR- β составляет до 1% от уровня GR- α ;

γ -изоформа описана в литературе относительно недавно, причем отмечено, что она формируется в результате альтернативного сплайсинга интрона между 3-м и 4-м экзонами. Известно, что эта модификация вызывает снижение транскрипционной активности рецептора на 48%. GR- γ имеет высокую экспрессию в различных тканях, его доля составляет 3,8-8,7% в общей популяции GR [20]. Другие исследователи считают, что GR- γ является частью GR- α , GR- β , GR- δ .

GR- δ -изоформа кодируется экзонами 2-7 и несколькими парами оснований интронной области. Соответственно данная изоформа не способна присоединять

ГКС. GR- δ -транскрипты насчитывают до 10-20% от общей мРНК GR [3,4,20]. Итак, единственная активная форма рецептора - это α -изоформа, а другие изоформы являются посттранскрипционными модификациями гена h-GR/NR3C1 без активного потенциала.

Установлено, что β -изоформа не играет роли в регуляции глюкокортикоидной чувствительности [12], а в исследованиях DeRijk R.H. et al. [9] β -изоформа была ассоциирована с низкой чувствительностью к ГКС, с иммунной системой и рядом заболеваний. Более низкая чувствительность нейтрофилов в сравнении с Т-лимфоцитами к ГКС-опосредованному апоптозу, очевидно, обусловлена повышенной экспрессией GR- β в этих клетках [24], хотя некоторыми исследователями это оспаривается [7].

Полиморфизм гена GR. Согласно данным Национального института здоровья США, известен 2571 полиморфизм гена GR (NR3C1) по типу «замены единичного нуклеотида» (single nucleotide polymorphism, SNP). Среди них лишь 161 имеет частоту выявления минорного аллеля выше 10%, 127 - выше 1%, а также существует 42 миссенс-мутации [4]. Среди миссенс-полиморфизмов наибольшее клиническое значение имеют полиморфизмы, которые касаются трансактивационного и лиганд-связывающего доменов и приводят к замедлению транслокации активированного рецептора, снижению аффинности к гормону, нестабильности рецептора и снижению трансактивационной активности. Некоторые из них нарушают структуру белка, приводят к развитию семейных генерализованных форм глюкокортикоидной резистентности, основными проявлениями которой являются высокие уровни кортизола и адренокортикотропного гормона в плазме крови, что ассоциируется с высокими уровнями минералокортикоидов и половых стероидов [16]. Большинство миссенсных полиморфизмов имеют весьма низкую частоту в общей популяции [6]. Описано несколько полиморфизмов в гене, кодирующем GR, связанных с изменением чувствительности к ГКС, а также с антропометрическими и метаболическими параметрами [9,28,29] (рис.1). Наиболее распространенными и изученными являются полиморфизмы N363S, VclI, ER22/23EK, которые локализованы во 2-м экзоне (трансактивационном домене) и 2-м интроне преимущественно в лиганд-связывающем домене, и TthIII.

Полиморфизм N363S (rs6195) связан с повышенной чувствительностью к ГКС, увеличением секреции инсулина в ответ на введение дексаметазона, тенденцией к сниже-

нию минеральной плотности костной ткани и увеличением индекса массы тела (ИМТ) [28], хотя другие исследования не подтвердили никаких ассоциаций с ИМТ.

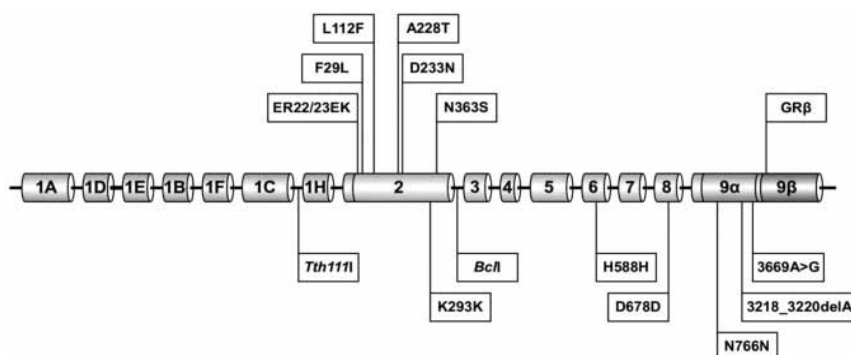


Рис. 1. Полиморфизмы гена глюкокортикоидного рецептора [18]

VclI (NR3C1, rs41423247) полиморфизм образуется в результате замены цитозина на гуанин в 647-м положении во 2-м интроне гена GR. Полиморфизм Vcl-1 (C>G) в промоторе гена h-GR/NR3C1 ассоциирован с чувствительностью к стероидам, рассеянным склерозом, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой, изменениями обмена веществ - повышением липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, ИМТ, риском заболеваний сердечно-сосудистой системы [8], атерогенезом [26], артериальной гипертензией [17,30], ревматоидным артритом [2], активностью воспаления [23], бронхиальной астмой [1,19]. У лиц среднего возраста аллель G полиморфизма VclI был связан с абдоминальным ожирением, в то время как в старшем возрасте - с более низким ИМТ, обусловленным снижением мышечной массы [28,29].

физмов, связан с относительной резистентностью к ГКС, низкими уровнями общего холестерина, ЛПНП и высокой чувствительностью к инсулину, низким уровнем С-реактивного белка и значительно лучшей выживаемостью в течение 4-летнего наблюдения [28,29]. У носителей ER22/23EK в старшем возрасте был ниже риск возникновения деменции, а у лиц молодого возраста установлено различие в телосложении. Мужчины носители ER22/23EK были выше, сильнее и имели больше мышечной массы, а женщины имели тенденцию к меньшей окружности талии и бедер, низкому ИМТ [28,29].

Полиморфизм ER22/23EK (rs6190) состоит из двух взаимосвязанных однонуклеотидных мутаций в кодонах 22 и 23, из них второй - результат мутации - замены аргинина лизином. В отличие от других полимор-

Полиморфизм TthIII (rs10052957) локализован в области промотора гена GR и в транскрипте в позиции -13-6284, связан с ER22/23EK полиморфизмом, нормальным метаболическим профилем и относительной устойчивостью к ГКС [28,29].

Таким образом, данные полиморфизмы гена GR могут влиять на вариабельность чувствительности к ГКС, а также связаны с антропометрическими параметрами, метаболическими расстройствами и с активностью воспаления (рис. 2).



Рис. 2. Схема N-концевой части гена глюкокортикоидного рецептора и ассоциации полиморфизмов ER22/23EK, N363S, Vcl-1 и клинических проявлений

Резистентность к ГКС, роль полиморфизма гена GR. Резистентность к ГКС может быть либо генерализованной (например, семейная резистентность к ГКС) или локализованной (например, бронхиальная астма). Резистентность к ГКС на молекулярном уровне происходит в результате многих механизмов, которые изменяют функцию GR в клетках. Поэтому причиной слабого ответа на препараты этой группы может быть снижение экспрессии GR, ухудшение их способности связывать ДНК или повышенная экспрессия транскрипционных факторов [22]. Развитие резистентности к ГКС представляет собой сложный механизм. По последним данным, значительное внимание уделяется роли генного полиморфизма, генетической изменчивости в GR и транскрипционным факторам. Во многих случаях причиной резистентности к стероидам являются мутации или полиморфизмы в гене GR [4], которые могут препятствовать формированию комплексов GR/ГКС, снижать транскрипцию и вызывать транскрипционную репрессию (угнетение) генов, кодирующих белки, синтезированные в рамках клеточного ответа на ГКС [15].

Клинические исследования позволяют выдвинуть гипотезу о причинно-следственной связи между наличием олигонуклеотидных полиморфизмов в промоторе гена GR с развитием резистентности к ГКС [17,27], регуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, гиперинсулинемией, ожирением, метаболическими расстройствами, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, злокачественными новообразованиями крови [8,17,21,26,30]. Проведен анализ взаимосвязи ER22/23EK, N363S, VcI-1 и TthIII полиморфизмов с чувствительностью к ГКС с использованием дексаметазонового теста. Установлено, что N363S и VcII полиморфизмы были связаны с гиперчувствительностью к ГКС, полиморфизм ER22/23EK - с относительной устойчивостью, а полиморфизм TthIII не имел никакой связи. У носителей полиморфизма ER22/23EK и TthIII установлена ассоциация резистентности к ГКС и благоприятный метаболический профиль (уровни инсулина, холестерина, ЛПНП). Учитывая результаты дексаметазонового теста у носителей данных полиморфизмов, очевидно, что дексаметазоновый тест с 0,25 мг является наиболее точным для выявления гиперчувствительности к ГКС, а тест с 1 мг дексаметазона более точным для выявления относительной устойчивости к ГКС [28].

Известно, что в клинической практике эффекты лечения ГКС значительно различаются между пациентами: некоторые весьма хорошо реагируют на терапию ГКС, однако имеют серьезные побочные эффекты, в то время как другие нуждаются в их назначении в очень высоких дозах для достижения минимального клинического эффекта и не страдают от побочных

эффектов. Вполне вероятно, что эти полиморфизмы в какой-то степени ответственны за изменчивость ответа на терапевтические дозы ГКС. Поэтому после проведения соответствующих дополнительных исследований для выявления вариантов гена GR целесообразно определить необходимую дозу ГКС с учетом генетически детерминированной чувствительности и терапевтической эффективности.

В процессе эволюции происходили мутации, которые имели позитивное влияние и встречались более часто среди населения. Так, вариант ER22/23EK у мужчин был связан с большей мышечной массой и силой, а N363S и VcII - с накоплением жира и большей выживаемостью в условиях дефицита питания. Очевидно, что полиморфизм VcII возник давно, так как частота аллелей в нормальной популяции очень высокая. Тем не менее, в настоящее время продовольственного изобилия, роста влияния психологических стрессов и недостаточной физической активности, N363S и VcII полиморфизмы оказались в невыгодном положении, поскольку повышенная чувствительность к ГКС, накопление висцерального жира являются факторами риска развития атеросклероза, сердечно-сосудистой патологии. Это подтверждено высоким риском развития ишемической болезни сердца и ожирения у носителей N363S и VcII [14,23]. Таким образом, N363S, VcII и ER22/23EK полиморфизмы гена GR, но не полиморфизм TthIII, связаны с изменением чувствительности к ГКС и с различными фенотипическими признаками, что объясняет генетическую детерминированность в телосложении и метаболическом статусе [28].

Изучение клинических ассоциаций полиморфизмов имеет ряд ограничений. В частности, когда исследования проводятся в относительно небольших популяциях, увеличивается риск того, что наблюдаемые ассоциации основаны на совпадении. Общая частота полиморфизма зависит от этнических групп. Результаты, полученные в одной популяции, не могут быть применены к другой. Так, частота полиморфизма N363S в одной популяции составляет 7,4% [14], а в двух других - не найдена вообще [11,13]. Влияние полиморфизмов может отличаться между расами в связи с различными комбинациями полиморфизмов отдельных генов, что создает трудности интерпретации результатов в неоднородных популяциях. В подобных этнических группах ассоциации с полиморфизмом гена GR меняются, что может быть вызвано неоднородностью популяции, экологическими и социально-экономическими факторами, а также различием между поколениями. В целом ассоциации с измененной чувствительностью к ГКС могут способствовать лучшему пониманию изменений в регуляции ГНС у здоровых людей на основании изучения генетической детерминированности.

Представленные полиморфизмы гена GR могут влиять на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний, в частности атеросклероза. Известно, что некоторые люди доживают до глубокой старости, хотя имеют очень высокие уровни холестерина. Это можно объяснить защитой генетическими вариантами, такими как ER22/23EK. С другой стороны, лица, которые несут N363S или BclI полиморфизмы могут быть более подвержены риску сердечно-сосудистых заболеваний. Недавно обнаружено, что N363S вариант связан с ишемической болезнью сердца независимо от наличия ожирения, а также с повышением общего холестерина, триглицеридов, соотношения общий холестерин/ЛПВП. И N363S, и BclI полиморфизм могут быть предикторами ожирения, метаболического синдрома. Однако хорошо известно, что экологические, алиментарные и социально-экономические факторы также являются важными факторами ожирения. Ассоциации с полиморфизмом зависят от многих дополнительных факторов: неоднородности популяции, распространенности полиморфизма, а также взаимодействия с другими полиморфизмами генов. Таким образом, остается множество нерешенных вопросов относительно роли полиморфизма гена GR в возникновении заболеваний, в изменении чувствительности к ГКС с учетом местного и системного путей применения, что должно стать основанием для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жданова М.В., Богданова М.А., Войтович А.Н. и др. Особенности течения бронхиальной астмы у детей с различными генотипами BCL1-полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора. *Педиатрия* 2007; 86(4): 19-24.
2. Костик М.М., Баранов Д.Н., Козырева А.А. и др. Клиническое значение BclI-полиморфизма гена глюкокортикоидного рецептора у детей с ювенильным идиопатическим артритом. *Вопросы практической педиатрии* 2008; 3 (6): 8-11.
3. Орловский М.А. Аллельный полиморфизм рецептора глюкокортикоидных гормонов NR3C1 (GR): от молекулярной биологии к клинике. *Biopolymers and Cell* 2012; 28(5): 338-351.
4. Bray P.J., Cotton R.G. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Hum. Mutat.* 2003; 21(6): 557-568.
5. Cao-Lei L., Leija S.C., Kumsta R. et al. Transcriptional control of the human glucocorticoid receptor: identification and analysis of alternative promoter regions. *Hum. Genet.* 2011; 129(5): 533-543.
6. Chung C.C., Shimmin L., Natarajan S. et al. Glucocorticoid receptor gene variant in the 3'untranslated region is associated with multiple measures of blood pressure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94(1): 268-276.
7. Conway-Campbell B.L., McKenna M.A., Wiles C.C. et al. Proteasome-dependent down-regulation of activated nuclear hippocampal glucocorticoid receptors determines dynamic responses to corticosterone. *Endocrinology* 2007; 148(11): 5470-5477.
8. deKloet E.R., Vreugdenhil E., Oitzl M.S. et al. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr. Rev.* 1998; 19(3): 269-301.
9. DeRijk R., Schaaf M., de Kloet E. Glucocorticoid receptor variants: clinical implications. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2002; 81:103-122.
10. Grobbee D.E., de Jong F.H., van Duyn C.M. et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes* 2002; 51: 3128-3134.
11. Grzanka A., Rogala B. Molecular mechanism of glucocorticoids and difficult asthma. *Allerg. Asthma Immunol.* 2000; 5: 247-252.
12. Hawkins G., Amelung P., Smith R. et al. Identification of polymorphisms in the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in a multi-racial asthma case and control screening panel. *DNA Seq.* 2004; 15: 167-173.
13. Ikeda Y., Suehiro T., Shiinoki T. et al. A polymorphism in the promoter region of the glucocorticoid receptor gene is associated with its transcriptional activity. *Endocr. J.* 2001; 48: 723-726.
14. Lange P., Koper J., Brinkmann A. Natural variants of the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor do not alter sensitivity to glucocorticoids. *Mol. Cell Endocrinol.* 1999; 153: 163-168.
15. Lei S.F., Deng F.Y., Liu X.H. et al. Polymorphisms of four bone mineral density candidate genes in Chinese populations and comparison with other populations of different ethnicity. *J Bone Miner. Metab.* 2003; 21: 34-42.
16. Lightman S.L., Conway-Campbell B.L. The crucial role of pulsatile activity of the HPA axis for continuous dynamic equilibration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2010; 11(10): 710-718.
17. Lin R.C., Wang W.Y., Morris B.J. High penetrance, overweight, and glucocorticoid receptor variant: case-control study. *Br. Med. J.* 1999; 319: 1337-1338.
18. Maltese P., Canestrari E., Palma L. et al. High resolution melting (HRM) analysis for the detection of ER22/23EK, Bcl I, and N363S polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2009; 113: 269-274.
19. Mendonca B.B., Leite M.V., de Castro M. et al. Female pseudohermaphroditism caused by a novel homozygous missense mutation of the GR gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87(4): 1805-1809.
20. Panarelli M., Holloway C., Fraser R. et al. Glucocorticoid receptor polymorphism, skin vasoconstriction, and other metabolic intermediate phenotypes in normal human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 1846-1852.
21. Panek M., Pietras T., Fabian A. et al. Effect of gluco-

corticoid receptor gene polymorphisms on asthma phenotypes. *Exp. Ther. Med.* 2013; 5(2): 572–580.

22. Pietras T., Panek M., Tworek D. et al. The BclI single nucleotide polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene h-GR/NR3C1 promoter in patients with bronchial asthma: pilot study. *Mol. Biol. Rep.* 2011; 38(6): 3953-3958.

23. Rivers C., Levy A., Hancock J. et al. Insertion of an amino acid in the DNA-binding domain of the glucocorticoid receptor as a result of alternative splicing. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84(11): 4283-4286.

24. Rosmond R. The glucocorticoid receptor gene and its association to metabolic syndrome. *Obes. Res.* 2002; 10: 1078-1086.

25. Schimmer B.P., Parker K.L. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs. Hardman JG Limbird LE Gilman AG eds. *The pharmacological basis of therapeutics*, 10th ed. McGraw-Hill New York: 1996:1649-1678.

26. Srivastava N., Prakash J., Lakhan R. et al. Influence of Bcl-1 gene polymorphism of glucocorticoid receptor gene (NR3C1, rs41423247) on blood pressure, glucose in Northern Indians. *Indian. J. Clin. Biochem.* 2011; 26(2): 125-130.

27. Strickland I., Kisich K., Hauk P.J. et al. High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids. *J. Exp. Med.* 2001; 193(5): 585-593.

28. Turner J.D., Alt S.R., Cao L. et al. Transcriptional control of the glucocorticoid receptor: Cp Gislands, epigenetic sandmore. *Biochem. Pharmacol.* 2010; 80(12): 1860-1868.

29. Ukkola O., Rosmond R., Tremblay A. et al. Glucocorticoid receptor BclI variant is associated with an increased atherogenic profile in response to long-term overfeeding. *Atherosclerosis* 2001; 157: 221-224.

30. Van Rossum E., Koper J., van den Beld A. et al. Identification of the BclI polymorphism in the glucocorticoid receptor gene: association with sensitivity to glucocorticoids in vivo and body mass index. *Clin. Endocrinol.* 2003; 59: 585-592.

31. Van Rossum E., Lamberts S. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog. Horm. Res.* 2004; 59: 333-357.

32. Van Rossum E.F.C., Feelders R.A., van den Beld A.W. et al. The ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with better survival and low C-reactive protein levels in elderly men. *Am. J. Med.* 2004; 117:158-162.

33. Watt G.C., Harrap S.B., Foy C.J. et al. Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a four-corners approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *J. Hypertens* 1992; 10: 473-482.

SUMMARY

GEN OF GLUCOCORTICOID RECEPTOR: STRUCTURE, POLYMORPHISM AND CLINICAL ASSOCIATIONS

Prystupa L., Kmyta V., Savchenko O.

Sumy State University Medical Institute, Department of Internal Medicine, Sumy, Ukraine

The article provides modern information about the structure of glucocorticoid receptor gene and its isoforms, the most common variants of missens and allelic polymorphisms. The polymorphisms N363S, BclI, ER22/23EK and TthIII were characterized. The relationship of these polymorphisms with physique and metabolic changes, cardiovascular system diseases as well as with sensitivity to glucocorticoids (GCS) was analyzed. It has been established that N363S and BclI polymorphisms are associated with hypersensitivity to corticosteroids and can be the predictors of obesity, metabolic syndrome, and polymorphisms ER22/23EK and TthIII are associated with resistance to GC and favorable metabolic profile.

Keywords: glucocorticoid receptor gene, polymorphism, body mass index, metabolic parameters, sensitivity to glucocorticoids.

РЕЗЮМЕ

ГЕН ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО РЕЦЕПТОРА: СТРУКТУРА, ПОЛИМОРФИЗМ И КЛИНИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ

Приступа Л.Н., Кмыта В.В., Савченко О.В.

Сумский государственный университет, медицинский институт, кафедра внутренней медицины, Сумы, Украина

В статье приведены современные данные о структуре гена глюкокортикоидного рецептора, его изоформах, наиболее распространенных вариантах миссенсного и аллельного полиморфизмов. Проведена характеристика полиморфизмов N363S, BclI, ER22/23EK и TthIII. Проанализирована взаимосвязь данных полиморфизмов с телосложением, метаболическими изменениями, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также - с чувствительностью к глюкокортикоидам (ГКС). Установлено, что N363S и BclI полиморфизмы связаны с гиперчувствительностью к ГКС и могут быть предикторами ожирения, метаболического синдрома, а полиморфизмы ER22/23EK и TthIII ассоциированы с резистентностью к ГКС и благоприятным метаболическим профилем.

რეზიუმე

გლუკოკორტიკოიდული რეცეპტორის გენი: სტრუქტურა, პოლიმორფიზმი და კლინიკური ასოციაციები (მიმოხილვა)

ლ. პრისტუპა, ვ. კმიტა, ო. სავჩენკო

სუმის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სამედიცინო ინსტიტუტი, შინაგანი მედიცინის კათედრა, სუმი, უკრაინა

მიმოხილვაში გაანალიზებულია რეტროსპექტული და მიმდინარე სამედიცინო ლიტერატურა გლუკოკორტიკოიდული რეცეპტორის გენის სტრუქტურის, მისი იზოფორმების, მისენსური და

ალელური პოლიმორფიზმის გავრცელებული ვარიანტების შესახებ. მოცემულია N363S, BclI, ER22/23EK და TthIII პოლიმორფიზმის დახასიათება; გაანალიზებულია მათი კავშირი მეტაბოლურ ცვლილებებთან, სხეულის აღნაგობასთან, გულის სისხლძარღვოვან დაავადებებთან და გლუკოკორტიკოიდების მიმართ მგრძობელობასთან.

დადგენილია, რომ N363S და BclI პოლიმორფიზმი დაკავშირებულია გლუკოკორტიკოიდების ჰიპერმგრძობელობასთან და, შესაძლოა, წარმოადგენდეს სიმსუქნის და მეტაბოლური სინდრომის პრედიქტორებს; პოლიმორფიზმები ER22/23EK და TthIII კი ასოცირდება გლუკოკორტიკოიდების მიმართ რეზისტენტობასა და კეთილსაიმედო მეტაბოლურ პროფილთან.

DEVELOPMENT AND IMPLEMENTATION OF THE INTERNAL AUDIT MECHANISMS TO BE USED IN THE HEALTH CARE FACILITIES

Smeyanov V., Tarasenko S., Smeyanova O.

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Health 2020 is the new European health policy framework. It presents effective preventive approach, so the health care facilities will be oriented to promote healthy lifestyle and manage leading chronic noninfectious diseases, including arterial hypertension [1].

Majority of patients with arterial hypertension are treated in outpatients and polyclinic institutions. Worldwide experience, generalized by WHO claims that early diagnosis, primary and secondary preventive measures, appropriate prescribed drug therapy, and a patient's family members involving into the treatment procedure to delay the progression of disease, decrease a risk of complications, besides it leads to quality of life improvement and preserves workability [4,7]. Thus, arterial hypertension is controlled. Internal audit is one of the approaches to manage the quality of care [2,3,6,8,9].

Internal audit, as the permanent approach to manage the quality of care system, is a general definition that contains certain audit types, which are used for certain tasks [5].

Structure audit includes financial and economic audit, personnel audit, supply audit and medical records audit.

Process audit involves clinical audit, technology audit, organizational and methodical audit, audit of medical technology implementation efficiency.

Summary audit studies satisfaction of patients and medical officers, patient's health audit and population health audit.

There is a procedure for developing the internal audit system:

1. Establishment of legal framework to manage quality of care service on basis of standardization at the health care facility (local clinical protocols, orders, guidelines, patient's accessibility, internal technological standards, questionnaires for surveys, annual plans and generation of statistical data, etc).
2. Creation of propitious atmosphere to function there as the system for quality of care service permanent improvement at the health care facility:
 - a) leadership of a chief;
 - b) to hold a general meeting for explaining scopes and principles of quality of care service permanent improvement (kindness, privacy, use of already known data, absence of punishments and charges after the conducted audit);
 - c) Forming of a structural component: management of quality of care service, certain mono- or multi-disciplinary groups. These groups may involve employers from different departments of this health care facility chosen by the order of the chief medical officer as well as users of medical services.
 - d) Monitoring of the existing level of quality service for the provided medical support, patient's attitude survey.