

РОЛЬ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛЫХ ВНУТРИЖЕЛУДОЧКОВЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ У ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

THE ROLE OF GENES OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF ADVERSE OUTCOMES OF TREATMENT IN SEVERE INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGES IN PREMATURE INFANTS

Наталья И. Гасюк, Наталия С. Артемова, Елена М. Ковалева, Валерий И. Похилько, Галина А. Соловьева
ВИСШЕЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧЕБНОЕ ЗАВЕДЕНИЕ УКРАИНЫ "УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ", ПОЛТАВА, УКРАИНА

Nataliya I. Gasyuk, Natalia S. Artyomova, Elena M. Kovalova, Valeriy I. Pokhylko, Galina A. Solovyova
HIGHER STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE "UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY", POLTAVA, UKRAINE

РЕЗЮМЕ

Введение: Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) являются причиной повышенной заболеваемости и смертности преждевременно рожденных детей и ассоциируются с неблагоприятными неврологическими исходами.

Цель: Подтвердить роль генов ренин-ангиотензиновой системы в развитии неблагоприятных исходов лечения тяжелых ВЖК у преждевременно рожденных детей.

Материалы и методы: Проведено проспективное исследование, в которое включено 58 новорожденных (средний вес при рождении $1016,8 \pm 52,59$ г, гестационный возраст $26,96 \pm 0,33$ нед.), которые лечились в лечебных учреждениях Полтавской области в течение 2012–2015 гг. Изучали I/D полиморфизм ACE гена, A/C полиморфизм AGT2R1 гена и 4a/b полиморфизм eNOS гена. Распределение генотипа сравнивали между группами с помощью анализа χ^2 .

Результаты исследования: Из 58 детей, включенных в исследование у 33 (56,9%) младенцев развилась вентрикулодилатация, которая у 8 (13,8%) новорожденных прогрессировала в гидроцефалию. 34 (58,6%) младенцев с тяжелыми ВЖК умерли. Средний показатель (медиана) времени смерти детей составил 10,6 суток. Среди детей, которые умерли, достоверно чаще, чем у детей, которые выжили, выявляли сочетание генотипов ID&DD гена ACE+4ab & 4AA гена eNOS и на границе статистической значимости – изолированно генотип 4ab & 4AA гена eNOS. Сочетание генотипа ID+DD ACE гена и AC+CC генотипа AGTR1 гена достоверно чаще оказывалось среди детей с вентрикулодилатацией, чем у детей без нее. Вес при рождении имеет негативные корреляционные тренды с летальными исходами и не имеет – с вентрикулодилатацией и гидроцефалией.

Выводы: Летальные исходы у детей с ВЖК ассоциируются с весом при рождении, а также наличием у них сочетания генотипов ID+DD гена ACE и 4ab+4aa гена eNOS.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тяжелые внутрижелудочковые кровоизлияния, ренин-ангиотензиновая система, преждевременно рожденный ребенок, вентрикулодилатация, постгеморрагическая гидроцефалия.

ABSTRACT

Introduction: Intraventricular hemorrhage (IVH) causes increased morbidity and mortality in premature infants and is associated with adverse neurological outcomes.

The aim of the research is to confirm the role of genes of renin-angiotensin system in the development of adverse outcomes of treatment of severe IVC in preterm.

Materials and methods: A prospective study was conducted, which included 58 premature infants (average birth weight 1016.8 ± 52.59 g, gestational age 26.96 ± 0.33 weeks), who were treated at medical institutions in Poltava region during 2012–2015. I/D polymorphism of ACE gene, A/C polymorphism of AGT2R1 gene and 4a/b polymorphism of the eNOS gene were studied. The distribution of the genotype was compared between groups using the χ^2 analysis.

Results: Out of 58 children enrolled in the study, 33 (56.9%) of infants developed ventricular dilatation, which in 8 (13.8%) of the newborns progressed to hydrocephalus. Thirty-four (58.6%) infants with severe IVHs died. The average (median) time of death of infants was 10.6 days. Among children who died, a combination of genotypes ID & DD of the gene ACE +4ab & 4AA of the eNOS gene was found significantly more often than in children who survived, and at the border of statistical significance – the isolated genotype 4ab & 4aa of the eNOS gene. The combination of genotype ID+DD of the ACE gene and the AC + CC genotype of the AGTR1 gene was significantly more frequent among children with ventricular dilatation than in children without it. The weight at birth have negative correlation trends with lethal outcomes and do not have with ventricular dilatation and hydrocephalus.

Conclusions: Lethal outcomes in children with IVH are associated with weight at birth, as well as the presence of a combination of genotypes ID+DD of the ACE gene and 4ab+4aa of the eNOS gene.

KEY WORDS: severe intraventricular hemorrhage, renin-angiotensin system, preterm, posthemorrhagic hydrocephalus, ventricular dilatation

ВВЕДЕНИЕ

Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) являются причиной повышенной заболеваемости и смертности преждевременно рожденных детей и ассоциируются с неблагоприятными неврологическими исходами [1,2]. Несмотря на снижение частоты ВЖК всех степеней, частота тяжелых ВЖК (III-IV степени) остается на прежнем уровне, поскольку постоянно увеличивается выживаемость детей с очень низким весом при рождении [3,4]. Согласно данным многоцентровых исследований в когорте младенцев с очень малым весом при рождении, частота ВЖК варьирует от 15% до 42%, а тяжелых ВЖК – от 7% до 16% случаев [5,6]. Недавние исследования показывают, что уровень смертности у новорожденных с ВЖК III степени, родившихся до 28 недель гестации, составляет около 30%, а у детей с ВЖК IV степени – около 60%. В Полтавской области, начиная с 2010 года, показатели летальности среди преждевременно рожденных детей при наличии ВШК, как и в целом в Украине, не снижаются и составляют 20-21% [7].

У около 35% младенцев с тяжелым ВЖК развивается постгеморрагическая гидроцефалия (ПГГ) [5]. К настоящему времени только в некоторых исследованиях были рассмотрены факторы риска развития неблагоприятных исходов у преждевременно рожденных детей с ВЖК [9, 10], однако не изучен вклад генетической детерминанты в их возникновение.

В предыдущих исследованиях было сообщено о возможной связи между полиморфизмом ангиотензин-превращающего фермента (ACE), рецептора 1 типа ангиотензина (AGTR1) и риском развития бронхо-легочной дисплазии [11,12], ретинопатии [13], синдрома артериальной гипотензии [14] и асфиксии новорожденного [15]. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) и эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) принимает важное участие в регулировании системного артериального давления и объема циркулирующей крови, а ее генетические модификации могут повлиять на последствия заболеваний неонатального периода у недоношенных младенцев. Литературные источники свидетельствуют о благотворном влиянии окиси азота (NO) на рост и защиту сосудов у недоношенных детей [16], что подтверждается данными о наличии связи между активностью генов, кодирующих синтез eNOS и риском развития ВЖК в этой популяции [17]. Таким образом, сосудистые действия eNOS могут быть критическими в предотвращении кровоизлияний в развивающийся головной мозг.

Ангиотензин-конвертирующий фермент (ACE) – мембранный белок, который имеет важное значение в регуляции артериального давления, сосудистого тонуса микроциркуляторного русла. Однако, полиморфизм ACE гена не влияет на нарушения структуры энзима или его функциональную способность, а лишь

коррелирует с его концентрацией в организме [18]. Проведенные научные исследования доказали кодоминантный тип наследования аллелей и обнаружили нейротекторное влияние I-варианта полиморфного гена при ишемическом поражении нервной системы, зависимость от наличия D-варианта гена и повышенные риски инициации провоспалительной активности нейтрофилов [18–20].

На основании этих данных мы выдвинули гипотезу, что на возникновение неблагоприятных исходов лечения тяжелых ВЖК у недоношенных детей может влиять полиморфизм генов, кодирующих фермент eNOS и белки ренин-ангиотензиновой системы (AGTR1, ACE).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Подтвердить роль генов ренин-ангиотензиновой системы в развитии неблагоприятных исходов лечения тяжелых ВЖК у недоношенных детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное исследование, в которое включено 58 недоношенных детей (мальчиков – 30 [51,72%], девочек – 28 [48,28%]), находящихся на лечении в акушерских и детских лечебных учреждениях Полтавской области в течение 2012–2015 гг. Критериями отбора детей в группы исследования стали: наличие ВЖК III–IV степени, которую выставляли по классификации Papile [21], гестационный возраст менее 32 недель, масса тела при рождении менее 1500 г. Факторами исключения стали: наличие врожденных аномалий развития, масса новорожденного более 1500 г, подтвержденная TORCH-инфекция, дети, рожденные от многоплодной беременности, с летальным исходом одного из детей. Среди младенцев с ВЖК исследовали частоту таких неблагоприятных исходов: летальные случаи, вентрикулодилатацию и гидроцефалию. В дальнейшем, для доказательства роли полиморфных вариантов генов РАС в развитии указанных состояний, дети с ВШК тяжелой степени в зависимости от наличия или отсутствия исследуемого исхода распределялись на 2 группы. Клинические и демографические данные детей, включенных в исследование, представлены в табл. I. Дизайн, методики клинических и генетических исследований получили одобрение биоэтической комиссией ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия», Полтава, Украина.

Нами изучен I/D полиморфизм ACE гена, A/C полиморфизм AGT2R1 гена и 4a/b полиморфизм eNOS гена. Материалом для проведения лабораторных исследований служила кровь (0,25 мл) новорожденных, которую брали на 1–3 сутки жизни. Для определения полиморфных вариантов генов ACE, AGT2R1 и eNOS проводили полимеразную цепную реакцию с последующим рестрикционным анализом продуктов реакции амплификации. Детекцию проводили в агарозном геле, амплификацию выделенной

Таблица I. Демографические и клинические характеристики новорожденных, включенных в исследование, М±m; n (%)

Показатели	n=58
Вес при рождении (г)	1016,8±52,59
Гестационный возраст (нед.)	26,96±0,33
Кесарево сечение	29 (50,0)
Аntenатальное использование стероидов	23 (39,6)
Оценка по Апгар на 5 минуте (баллы)	5,7±0,16
Использование сурфактант-заместительных препаратов	33(56,9)
Искусственная вентиляция легких	43 (74,1)
Респираторный дистресс синдром III-IV ст.	34 (58,6)
Сепсис	25 (43,1)
Некротизирующий энтероколит	5 (8,6)
Вентрикулодилатация	33 (56,9)
Гидроцефалия	8 (13,8)

Таблица II. Распределение полиморфных вариантов генов eNOS и ренин-ангиотензиновой системы в группе детей, которые выжили, и в группе детей, которые умерли, n (%)

Ген	Генотип	Дети с ВЖК III-IV ст., выжившие, n=24	Дети с ВЖК III-IV ст., умершие, n=34	p
ACE	II	4 (16,67)	9 (26,47)	0,378
	ID&DD	20 (83,33)	25 (73,53)	
AGTR1	AA	15 (62,5)	14 (41,18)	0,110
	AC&CC	9 (37,5)	20 (58,82)	
eNOS	bb	19 (79,17)	19 (55,88)	0,058
	4ab&4aa	5 (20,83)	15 (44,12)	
ACE+ AGTR1	II+AA	16 (66,67)	20 (58,82)	0,584
	ID&DD+AC&CC	8 (33,33)	14 (41,18)	
ACE+ eNOS	II+bb	21 (87,5)	21 (61,76)	0,031
	ID&DD+4ab&4aa	3 (12,5)	13 (38,24)	
AGTR1+eNOS	AA+bb	22 (91,67)	25 (73,53)	0,083
	AC&CC+4ab&4aa	2 (8,33)	9 (26,47)	

Таблица III. Ассоциации между летальными случаями и генотипом 4ab & 4aa изолировано и в сочетании с генотипом ID&DD

Показатели	Простой регрессионный анализ		Множественный регрессионный анализ		
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	
I модель	Масса тела при рождении	0,99 (0,995-0,999)	0,003	0,99 (0,995-0,999)	0,010
	4ab & 4aa	2,99 (0,91-9,91)	0,07	3,66 (0,92-14,6)	0,06
II модель	Масса тела при рождении	0,99 (0,995-0,999)	0,003	0,99 (0,995-0,999)	0,008
	ID&DD+4ab&4aa	4,33 (1,07-17,45)	0,04	4,5 (0,96-21,19)	0,05

ДНК – в реакционной смеси с M. Arand. Продукты амплификации участков генов подлежали гидролитическому расщеплению с помощью эндонуклеазы рестрикции Alw261. Амплифицированные фрагменты распределяли с использованием горизонтального электрофореза в 1,5% агарозном геле с окраской бромистым этидием.

Распределение генотипа между группами детей сравнивали с помощью анализа χ^2 . Для изучения

связи между развитием неблагоприятных исходов и весом ребенка при рождении, а также генотипами генов PАС использовали простой логистический регрессионный анализ. Для каждого из потенциальных факторов риска определены отношение шансов и 95% доверительный интервал (ОШ; 95% ДИ). Вычисления статистических величин проводилось с помощью лицензионного пакета программы STATA 11.

Таблица IV. Распределение полиморфных вариантов гена eNOS и ренин-ангиотензиновой системы в группе детей с вентрикулодилатацией и в группе детей без вентрикулодилатации, n (%)

Ген	Генотип	Дети без вентрикулодилатации, n= 25	Дети с вентрикулодилатацией, n= 33	p
ACE	II	5 (20,0)	8 (24,24)	0,477
	ID&DD	20 (80,0)	25 (75,76)	
AGTR1	AA	15 (60,0)	14 (42,42)	0,144
	AC&CC	10 (40,0)	19 (57,58)	
eNOS	bb	16 (64,0)	22 (66,67)	0,525
	4ab&4aa	9 (36,0)	11 (33,33)	
ACE+ AGTR1	II+AA	19 (76,0)	17 (51,52)	0,050
	ID&DD+AC&CC	6 (24,0)	16 (48,48)	
ACE+eNOS	II+ bb	17 (68,0)	25 (75,76)	0,359
	ID&DD+4ab&4aa	8 (32,0)	8 (24,24)	
AGTR1+eNOS	AA+bb	22 (80,0)	25 (75,76)	0,202
	AC&CC+4ab&4aa	3 (12,0)	8 (24,24)	

Таблица V. Распределение полиморфных вариантов гена eNOS и ренин-ангиотензиновой системы в группе детей с гидроцефалией и в группе детей без гидроцефалии, n (%)

Ген	Генотип	Дети без гидроцефалии, n=50	Дети с гидроцефалией, n=8	p
ACE	II	10 (20,?)	(37,5)	0,248
	ID&DD	40 (80,0)	5 (62,5)	
AGTR1	AA	25 (50,0)	4 (50,0)	0,647
	AC&CC	25 (50,0)	4 (50,0)	
eNOS	bb	32 (64,0)	6 (75,0)	0,431
	4ab&4aa	18 (36,0)	2 (25,0)	
ACE+AGTR1	II+AA	31 (62,0)	5 (62,5)	0,649
	ID&DD+AC&CC	19 (38,0)	3 (37,5)	
ACE+eNOS	II+bb	32 (70,0)	7 (87,5)	0,287
	ID&DD+4ab&4aa	15 (30,0)	1 (12,5)	
AGTR1+eNOS	4aa+4bb	40 (80,0)	7 (87,5)	

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 58 детей, включенных в исследование у 33 (56,9%) младенцев развилась вентрикулодилатация, которая у 8 (13,8%) детей прогрессировала с последующим развитием гидроцефалии. Тридцать четыре (58,6%) новорожденных с тяжелыми ВЖК умерли. Средний показатель (медиана) времени смерти детей составил 10,6 суток (1 квартиль–3,2 суток, третья квартиль–9 суток, min–0,5 суток, max–44,6 суток).

Изучение распределения полиморфных генотипов генов eNOS и ренин-ангиотензиновой системы у обследованных новорожденных с тяжелыми ВЖК показало отсутствие достоверных различий между детьми, которые выжили, и детьми, которые умерли, в частоте определения генетической модели ID+DD гена ACE и генетической модели AC+CC гена AGTR1 (табл. II). Разница между частотой генетической модели 4ab+4aa гена eNOS среди детей двух групп оказалась на грани статистической значимости. Так, доминантная модель

4ab+4aa гена eNOS чаще определялась у детей, которые умерли, чем у выживших детей. Мы предполагаем, что связь на грани статистической значимости между генетической моделью 4ab+4aa eNOS гена и летальными исходами у пациентов с ВЖК при простом логистическом регрессионном анализе объясняется многофакторностью заболевания и наличием у обследованных детей сопутствующей патологии (сепсиса, НЭК, РДС), которая ассоциируется преимущественно с малым гестационным возрастом [1]. Что касается изучения сочетания указанных генотипов у обследуемых детей, то среди детей, которые умерли, достоверно чаще, чем у выживших детей, определялось сочетание D-аллели гена ACE и 4a-аллели гена eNOS. Также обнаружены достоверные позитивные корреляционные тренды между летальным исходом и 4ab+4aa генотипом гена eNOS и сочетанием генотипов ID&DD + 4ab&4aa. Также было определено, что возникновение летальных случаев у преждевременно рожденных детей ассоции-

руется с массой тела ребенка при рождении (табл. III).

При анализе распределения изучаемых генотипов у недоношенных детей с тяжелыми ВЖК в зависимости от наличия или отсутствия у них вентрикулодилатации выяснилось, что сочетание генотипа ID+DD ACE-гена и AC+CC генотипа AGTR1-гена достоверно чаще определялось у детей с вентрикулодилатацией (табл. IV). Частота выявления других исследуемых генотипов в группе детей с вентрикулодилатацией и в группе детей без этой патологии была почти одинаковой. Нами не получено достоверной связи между весом ребенка при рождении и развитием вентрикулодилатации (ОШ 1,000; 95% ДИ 0,999-1,000; $p = 0,185$).

В отличие от вышеизложенного этапа исследования, нами не получено достоверных различий в распределении генотипов ACE, AGTR1, eNOS генов, а также их сочетания в группе детей с гидроцефалией и в группе детей без указанного заболевания (табл. V). Следует отметить, что в нашем исследовании масса тела ребенка при рождении не ассоциируется с развитием ВЖК-индуцированной гидроцефалии (ОШ 1,000; 95% ДИ 0,999-1,000; $p = 0,130$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что тяжелые ВЖК являются значимой причиной смертности преждевременно рожденных детей в Полтавской области, так как 58,6% младенцев с этой патологией, включенных в исследование, умерли. На высокие показатели смертности детей при тяжелом ВЖК указывают и другие ученые. Недавние исследования сообщают, что уровень смертности составляет примерно 30% среди новорожденных с ВЖК III ст. и 60% среди детей с ВЖК IV ст., родившихся до 28 недель гестации [2,22]. В нашем исследовании средний гестационный возраст новорожденных был несколько ниже – 26,7 недель.

Средний показатель (медиана) времени смерти детей в нашем исследовании составил 10,6 суток, что свидетельствует о том, что у преждевременно рожденных детей тяжелая степень ВЖК является заболеванием, которое значительно ухудшает их состояние в раннем неонатальном периоде. Об аналогичных результатах свидетельствуют и другие авторы [2].

Гидроцефалия является основным исходом ВЖК [23]. В нашем исследовании заболевание, индуцированное тяжелым ВЖК, развилось у 8 (13,8%) младенцев, среди которых 4 (50%) ребенка умерли. То есть, среди детей, включенных в исследование, летальные случаи или гидроцефалия возникли у 38 (65,6%) детей. Об аналогичной частоте развития этих неблагоприятных исходов указывают и другие исследователи. Так, по данным Korean Neonatal Network смерть или гидроцефалия наблюдались соответственно у 52,7% младенцев с ВЖК III ст. и 86,7% младенцев с ВЖК IV ст.

Нами выявлены негативные корреляционные тренды летальных исходов с массой тела при рождении, что соответствует предыдущим отчетам, полученных

Canadian Neonatal Network [24], National Institute of Child Health and Human Development the Neonatal Research Network [4] и European Neonatal Network [25].

Точный механизм прогрессирования ВЖК с последующим развитием гидроцефалии полностью не выяснен. Считается, что индуцированное кровью воспаление в субарахноидальных пространствах способствует образованию микросгустков и дальнейшему развитию облитерирующего арахнодита, который, в свою очередь, снижает резорбцию спинномозговой жидкости [26–29]. Предыдущие исследования показали, что ПГГ индуцирует ишемию, повреждение аксонов олигодендроцитов в белом веществе, что в результате приводит к двигательной или когнитивной дисфункции [10,28]. Современная неонатология располагает только несколькими исследованиями, в которых сообщается о факторах риска развития неблагоприятных исходов при ВЖК [9,10], при этом роль генов PAC в этом процессе практически не исследована.

В данном исследовании мы оценили возможную связь между полиморфизмом генов eNOS, AGTR1, ACE и развитием неблагоприятных исходов лечения тяжелых ВЖК, которые возникают среди преждевременно рожденных младенцев, а именно: летальных случаев, вентрикулодилатации и гидроцефалии. Наши данные показывают, что носители а-аллели 4a4b полиморфизма eNOS гена, а также носители сочетания а-аллели eNOS гена и D-аллели ACE-гена имеют повышенные риски развития летальных исходов. В то же время, младенцы с сочетанием генотипов ID+DD гена ACE и AC+CC гена AGTR1 имеют повышенные риски развития вентрикулодилатации.

Сегодня хорошо известны патофизиологические механизмы NO, которые могут защищать головной мозг недоношенных детей от поражения, а при дефиците этой важной молекулы, наоборот, создавать условия, способствующие повреждению головного мозга [30]. Оксид азота – это многофункциональная молекула, которая участвует в большом количестве биологических реакций, например, регуляции местного артериального давления, способствуя мозговой вазодилатации [31], обеспечивая тем самым адекватное кровообращение тканей и органов; противодействует веществам (эндотелину I, ангиотензину II), которые вызывают сильную вазоконстрикцию; подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов путем уменьшения продукции эндотелием фактора активации тромбоцитов (PAF), защищает стенки сосудов, ингибируя окисления липидов и инактивируя свободные радикалы кислорода [16,32], а также ингибирует пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток.

Учитывая решающую роль NO в содействии ангиогенезу в течение антенатального/неонатального периода [33], можно обоснованно предположить, что носители а-аллели 4ab полиморфизма eNOS гена имеют повышенные риски развития летальных исходов из-за уменьшения синтеза эндотелиального NO, который, в

свою очередь, ухудшает рост и формирование сосудов не только в головном мозге, но и в других органах.

ВЫВОДЫ

Летальные исходы у детей с ВЖК ассоциируются с весом при рождении, а также наличием у них сочетания генотипов ID+DD гена *ACE* и 4ab+4aa гена *eNOS*.

ЛИТЕРАТУРА

- Bassan H.: Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol*. 2009; 36(4),737–762.
- Ahn S.Y., Shim S.Y., Sung I.K.: Intraventricular Hemorrhage and Post Hemorrhagic Hydrocephalus among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *J Korean Med Sci*. 2015, 30(1), 52–58.
- McCrea H.J., Ment L.R.: The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. 2008, 35(4), 777–792.
- Stoll B.J., Hansen N.I., Bell E.F. [et al]: Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010, 126(3), 443 – 456.
- Radic J.A., Vincer M., McNeely P.D.: Temporal trends of intraventricular hemorrhage of prematurity in Nova Scotia from 1993 to 2012. *J Neurosurg. Pediatr*. 2015, 15(6), 573–579.
- Robinson S.: Neonatal posthemorrhagic hydrocephalus from prematurity: pathophysiology and current treatment concepts. *J Neurosurg Pediatr*. 2012, 9(3), 242–258.
- Калюжка Е.А., Артемова Н.С., Гасюк Н.И., Цвиренко С.Н., Похилько В.И.: Динамика частоты интравентрикулярных кровоизлияний и их исходов среди преждевременно рожденных детей Полтавской области за 2007-2016 гг. *Wiadomości Lekarskie*. 2017, LXX, 3(1). – 493–499.
- Radic J.A., Vincer M., McNeely P.D.: Temporal trends of intraventricular hemorrhage of prematurity in Nova Scotia from 1993 to 2012. *J Neurosurg Pediatr*. 2015, 15(6), 573–579.
- Behjati S., Emami-Naeini P., Nejat F., El Khashab M.: Incidence of hydrocephalus and the need to ventriculoperitoneal shunting in premature infants with intraventricular hemorrhage: risk factors and outcome. *Child's Nervous System*. 2011, 27(6), 985 – 989.
- Kazan S., Güra A., Uçar T., Korkmaz E., Ongun H., Akyuz M.: Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in preterm and low-birth weight infants: analysis of associated risk factors for ventriculoperitoneal shunting. *Surg Neurol*. 2005, 64(2), 77–81.
- Sivasli E., Yurdakök M., Babaoglu E. [et al]: ACE gene deletion/deletion polymorphism may be a protective factor for respiratory distress in preterm infants. *Turk J Pediatr*. 2007, 49(1), 69–74.
- Spiegler J., Gilhaus A., König I. R. [et al]: Polymorphisms in the Renin-Angiotensin system and outcome of very-low-birthweight infants. *Neonatology*. 2010, 97(1), 10–14.
- Mohamed S., Schaa K., Cooper M. E. [et al.]: Genetic contributions to the development of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2009, 65(2), 193–197.
- Ковалева Е.М., Похилько В.И., Чернявская Ю.И., Калюжка Е.А., Полторапавлов В.А.: Анализ ассоциаций между полиморфизмом гена ангиотензин-превращающего фермента и развитием артериальной гипотензии у преждевременно рожденных детей с бактериальными инфекциями раннего неонатального периода. *Georgian Medical*. 2015, 11(248), 60.
- Коробка О. В.: Асоціації між поліморфізмом гену eNOS та перебігом асфксії у новонароджених. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2015, 1 (49), 119–124.
- Galluccio E., Cassina L., Russo I. [et al.]: A novel truncated form of eNOS associates with altered vascular function. *Cardiovasc Res*. 2014, 101(3), 492–502.
- Dani C., Bertini G.: Inhaled nitric oxide for the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *Neonatology*. 2008, 94(2), 87–95.
- Tikhomirova V.E., Kost O.A., Kryukova O.V. [et al.]: ACE phenotyping in human heart. *PLoS One*. 2017, 12(8), 0181976.
- Wu X., Kihara T., Hongo H., Akaike A., Niidome T., Sugimoto H.: Angiotensin receptor type 1 antagonists protect against neuronal injury induced by oxygen–glucose depletion. *Br J Pharmacol*. 2010, 161(1), 33–50.
- Khan Z., Shen X.Z., Bernstein E.A. [et al.]: Angiotensin-converting enzyme enhances the oxidative response and bactericidal activity of neutrophils. *Blood*. 2017, 130(3), 328–339.
- Benders M.J., Kersbergen K.J., de Vries L.S.: Neuroimaging of white matter injury, intraventricular and cerebellar hemorrhage. *Clin Perinatol*. 2014, 41, 69–82.
- Bolisetty S., Dhawan A., Abdel-Latif M., Bajuk B., Stack J., Lui K.: New South Wales and Australian Capital Territory Intensive Care Units' Data Collection. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. 2014, 133, 55 – 62.
- Halleivi H., Walker K.C., Kasam M., Bornstein N., Grotta J.C., Savitz S.I.: Inflammatory response to intraventricular hemorrhage: time course, magnitude and effect of t-PA. *J Neuro Sci*. 2012, 315(1–2), 93–95.
- Canadian Neonatal Network. Annual Report, 2013 [accessed on 1 April 2015]. Available at <http://www.canadianneonatalnetwork.org/portal>.
- EuroNeoNet. EuroNeoNet Annual Report for VLGAI and Individual Report for Each Unit Participating in the EuroNeoNet Project, 2011, [accessed on 1 April 2015]. Available at http://www.euroneonet.eu/Paginas/Publicas/euroNeo/euroNeoNet/ennet_documents.htm.
- Strahle J., Garton H.J., Maher C.O., Muraszko K.M., Keep R.F., Xi G.: Mechanisms of hydrocephalus after neonatal and adult intraventricular hemorrhage. *Transl Stroke Res*. 2012, 3(1), 25–38.
- Ahn S.Y., Chang Y.S., Sung D.K. [et al.]: Mesenchymal stem cells prevent hydrocephalus after severe intraventricular hemorrhage. *Stroke*. 2013, 44(2), 497–504.
- Boillat C.A., Jones H.C., Kaiser G.L., Harris N.G.: Ultrastructural changes in the deep cortical pyramidal cells of infant rats with inherited hydrocephalus and the effect of shunt treatment. *Exp Neurol*. 1997, 147(2), 377–388
- Oemar B.S., Tschudi M.R., Godoy N., Brovkovich V., Malinski T., Lüscher T.F.: Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation*. 1998, 97(25), 2494–2498.
- Mu D., Jiang X., Sheldon R.A. [et al.]: Regulation of hypoxia-inducible factor 1 α and induction of vascular endothelial growth factor in a rat neonatal stroke model. *Neurobiol Dis*. 2003, 14(3), 524–534.
- Ko N.U., Rajendran P., Kim H. [et al.]: Endothelial nitric oxide synthase polymorphism (–786T->C) and increased risk of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2008, 39(4), 1103–1108.
- Vannemreddy P., Notarianni C., Yanamandra K., Napper D., Bocchini J.: Is an endothelial nitric oxide synthase gene mutation a risk factor in the origin of intraventricular hemorrhage? *Neurosurg. Focus*. 2010, 28(1), 11.

33. Napoli C., Paolisso G., Casamassimi A. [et al.]: Effects of nitric oxide on cell proliferation: novel insights. *J Am Coll Cardiol.* 2013, 62(2), 89–95.

Робота являється фрагментом науково-дослідницької роботи Государственного учреждения «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной Академии медицинских наук Украины», государственный регистрационный номер: 0117U004538 «Разработать и внедрить систему медико-психологического сопровождения для новорожденных групп риска с формированием хронических заболеваний, инвалидности и задержки развития».

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Наталія Гасюк

ул. Шевченко, 34, 36-000 Полтава, Украина

тел. +380990577541

e-mail: gasyukn7@gmail.com

Прислана: 10.10.2017

Утверждена: 30.01.2018

**MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
HIGH STATE EDUCATIONAL ESTABLISHMENT OF UKRAINE
“UKRAINIAN MEDICAL STOMATOLOGICAL ACADEMY”**

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevtchenko str.

<http://www.umsa.edu.ua>



Poltava Days of Public Health

DEAR COLLEAGUES!

In accordance with the approved by the Ministry of Education and Science of Ukraine and the Ukrainian Institute of Scientific and Technical Expertise and Information “The Register of Conferences, Symposiums, Scientific and Practical Conferences and Plenum Meetings to be held in 2018”, we have the honor to invite you to participate in the All-Ukrainian scientific and practical conference with international participation **“Poltava Days of Public Health”**, which will be held on **May 25, 2018**, on the basis of the High State Educational Establishment of Ukraine “Ukrainian Medical Stomatological Academy” (Poltava, Ukraine).

MAIN TOPICS OF THE CONFERENCE:

1. Features of Public Health development in Ukraine.
2. Public Health system in Ukraine in the context of reform.
3. Current state of the clinical direction of internal health care policy in Ukraine.
4. History of medicine.

TYPES OF PARTICIPATION IN THE CONFERENCE

- oral report
- poster presentation
- publication of articles
- publication of abstracts
- participant (listener)

WORKING LANGUAGES OF THE CONFERENCE: Ukrainian, Russian, English.

Registration form and all materials for participation in the Conference should have been sent by April, **27, 2018**.

All necessary information regarding participation is available at the conference organizing committee.

Contact phone numbers of the organizing committee:

Iryna A. Holovanova +38-050- 404-11-64

Svitlana S. Kasinets +38-050-981-37-49

Natalia O. Lyakhova +38-050-614-76-38

Maksym V. Khorosh +38-066-147-32-96

E-mail: socmed_conf2018@ukr.net

Thanks in advance for your participation in the Conference!