

УДК 616-053.34  
DOI: 10.26435/UC.V0I3(40).764

**А.Н. Колесников, Г.В. Маноченко**

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

## **АМИЛОИД БЕТА 1-42 КАК ВОЗМОЖНЫЙ МАРКЕР ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

У доношенных новорожденных наиболее частое перинатальное повреждение головного мозга возникает, когда нарушается снабжение кислородом или кровью, что приводит к развитию гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) [1]. ГИЭ является причиной около 23% всех неонатальных смертей, и 30-70% этих пациентов будут иметь инвалидность на протяжении всей жизни [2], включая нарушение обучаемости, эпилепсию или церебральный паралич [3]. Несмотря на то, что предпринимаются многочисленные попытки установить новые терапевтические методы лечения ГИЭ и расширить знания о патогенезе расстройств, связанных с асфиксией, все еще трудно предсказать, у какого новорожденного разовьются неврологические проблемы [4].

Более того, биомаркеры для скрининга ГИЭ, мониторинга прогрессирования заболевания, выявления поврежденных областей мозга и оценки эффективности нейропротекторных препаратов ограничены [1, 5, 6].

В нашем исследовании мы стремились оценить клиническую применимость бета-амилоида (Аβ) 1-42 в качестве прогностического маркера ГИЭ. Бета-амилоид 1-42 ранее классически предлагался и оценивался при нейродегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера (БА). Однако, насколько нам известно, он ранее не оценивался у новорожденных пациентов с ГИЭ в динамике в раннем неонатальном периоде. Аβ 1-42 и их предшественник, белок-предшественник Аβ (APP), широко вовлечены в нейродегенеративные расстройства, в частности в болезнь Альцгеймера [7]. Интересно, что те же самые когнитивные навыки, которые часто снижаются у детей с ГИЭ легкой или средней степени после перинатальной асфиксии, аналогичны симптомам, наблюдаемым на самых ранних этапах болезни Альцгеймера, включая зрительно-пространственный дефицит или дефицит внимания [8]. Однако физиологи-

ческая функция APP и Аβ в центральной нервной системе не очень хорошо известна, в то время как высокие уровни растворимого и нерастворимого Аβ обнаруживаются в головном мозге пациентов с болезнью Альцгеймера [9].

Мыши с недостаточностью APP демонстрируют серьезные поведенческие дефициты, что подтверждает его соответствующую физиологическую роль в центральной нервной системе [7].

Несмотря на эти косвенные наблюдения, насколько нам известно, никакие предыдущие исследования не анализировали уровни Аβ у новорожденных с ГИЭ в раннем неонатальном периоде.

Мы предположили, что Аβ 1-42, может быть, возможным прогностическим биомаркером ГИЭ. Чтобы проверить эту гипотезу, мы определили уровни Аβ 1-42 у новорожденных в контрольной группе и новорожденных с ГИЭ через 6, 72 и 168 часов после рождения и коррелировали эти уровни с тяжестью ГИЭ.

### **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Определить концентрацию амилоида бета 1-42 в раннем неонатальном периоде у доношенных новорожденных и его корреляции с тяжестью ГИЭ.

### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Работа выполнена в период с 2016 по 2021 год на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неонатологии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» на базе отделения неонатологии и интенсивной терапии новорожденных Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО).

### Дизайн исследования

Контролируемое, проспективное, динамическое клиническое исследование от момента рождения ребенка до 7 суток жизни.

Критерии включения в исследование: новорожденные со сроком гестации 37 недель и более; масса тела более 1800 г; оценка по шкале Апгар 6 баллов и менее на момент рождения; соответствие I- II-III стадии/степени ГИЭ по Sarnat H., Sarnat M. в модификации Stoll B., Kliegman R.; согласие на участие в исследовании законных представителей ребенка.

Условия исключения из исследования – гемолитическая болезнь новорожденных; врожденная эндокринная патология; дети, которым проводили переливание компонентов крови до забора крови на исследование амилоида бета 1-42; тяжелые врожденные пороки или генетическая аномалия, не совместимые с жизнью; отказ от проведения процедуры исследования законных представителей ребенка.

Для решения поставленных задач было обследовано 58 доношенных новорожденных, рожденных в тяжелой, средней и умеренной асфиксии (оценка по шкале Апгар (ОША) 1-3 и 4-6 баллов соответственно), которые были распределены в зависимости от степени ГИЭ на 3 группы – ГИЭ I, ГИЭ II и ГИЭ III – в течение первых 6 часов жизни. Для определения степени ГИЭ использовалась классификация гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных детей по Sarnat H., Sarnat M., 1976 в модификации Stoll B., Kliegman R., 2004.

С целью определения референтных значений амилоида бета 1-42 в сыворотке дополнительно были обследованы 10 здоровых доношенных, вошедших в группу контроля.

Сравнительная характеристика детей представлена в таблице 1 и таблице 2.

Дети группы контроля при рождении оценены по шкале Апгар в пределах 7-10 баллов. У детей этой группы течение неонатального периода было физиологическим.

Все новорожденные после оказания реанимационных мероприятий в родильном зале переведены в отделение интенсивной терапии новорожденных ДОКТМО.

На протяжении всего периода наблюдения интенсивная терапия проводилась всем пациентам основных групп исследования согласно общепринятым в РФ и ДНР порядкам оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» и утвержденным, действующим клиническим рекомендациям.

### Лабораторные методы исследования

Программа исследования включала в себя количественное определение амилоида бета 1-42 (A $\beta$  1-42) в крови методом конкурентного ИФА. С этой целью была использована тест-система «Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit for Amyloid Beta Peptide 1-42» (Cloud-Clone Corp., США). Анализы проводились в ЦНИЛ ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М Горького (г. Донецк).

### Статистический анализ

Полученные данные подвергались статистической обработке с использованием программы STATISTICA 10.0. Количественные показатели представлены в виде M $\pm$ sd, где M – среднее арифметическое значение, а sd – стандартное отклонение, также определяли медиану (Me), минимум и максимум значения.

В случае распределения, отличного от нормального, для множественных сравнений с контрольной группой применялся ранговый дис-

Сравнительная характеристика обследованных новорожденных Таблица 1.

Новорожденные, абс.	Срок гестации, нед.	Масса тела, гр	Пол	
			М абс. (%)	Д абс. (%)
Доношенные, n=58	38,7 $\pm$ 1,3	3195,6 $\pm$ 422,3	32 (55,2%)	26 (44,8%)
Контроль I, n=10	40,1 $\pm$ 0,7	3392, $\pm$ 248,9	6 (60%)	4 (40%)

Сравнительная характеристика основных групп исследования Таблица 2.

Группы ГИЭ	Срок гестации, нед	Масса тела, гр	Пол	
			М абс. (%)	Д абс. (%)
I, n=26	38,6 $\pm$ 1,3	3234 $\pm$ 470,0	14 (53,8%)	12 (46,2%)
II, n=20	39,0 $\pm$ 1,3	3210 $\pm$ 259,4	11 (55%)	9 (45%)
III n=12	38,2 $\pm$ 1,0	3090 $\pm$ 538,0	7 (58,3%)	5 (41,7%)

персионный анализ Краскела-Уоллиса. Для парных сравнений использовался критерий Вилкоксона для сопряженных групп, а для несопряженных групп рассчитывали U-критерий Манна-Уитни.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе отсутствуют данные о референтных значениях Аβ 1-42, а также о его динамике в раннем неонатальном периоде у здоровых новорожденных и у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией.

Нами были обследованы 10 здоровых новорожденных и определены референтные значения (группа нормы) Аβ 1-42 через 6, 72 и 168 ч жизни здоровых новорожденных.

Так, через 6 часов после рождения средняя концентрация в сыворотке крови Аβ 1-42 составила 250,7±46,1 пг/мл; Ме=247,6; (187,3-300), через 72 ч – 211,1±63,4 пг/мл; Ме=221,3; (80,6-299,2), а через 168 ч – 179,1±85,8 пг/мл; Ме=174,1; (56,4-298,6).

При анализе полученных результатов был выявлен ряд закономерностей (табл. 3.). Так, через 6 часов после рождения средняя концентрация в сыворотке крови Аβ 1-42 составила в контрольной группе 250,7±46,1 пг/мл; Ме=247,6; (187,3-330), что оказалось в 25 раз выше (p < 0,001), чем у детей с проявлениями ГИЭ III ст. (10,6±5,8 пг/мл; Ме=8,6; (2,6-22,1)). У новорожденных с ГИЭ II ст. аналогичные показатели (25,7±2,5 пг/мл; Ме=26,2; (22,0-31,1)) оказались в 10 раз меньше (p < 0,001), чем в группе контроля, но выше, чем при ГИЭ III.

У новорожденных с ГИЭ I ст. концентрация Аβ 1-42 составила 99,3±69,0 пг/мл; Ме=65,1; (42,1-248,1), что статистически значимо отличается от показателей у детей с ГИЭ II-III ст. (p < 0,001).

Таким образом, нами не было выявлено различий между концентрацией Аβ 1-42 в группе контроля и у детей, имеющих легкую степень

поражения ЦНС (ГИЭ I степени) в течение первых 6 часов жизни.

Напротив, уровень бета амилоида 1-42, определяемый в первые 6 ч жизни в группе контроля и группе детей с явлениями ГИЭ I, статистически достоверно (p < 0,001) отличался от группы новорожденных с явлениями более тяжелого течения ГИЭ II-III ст.

Анализ средней концентрации через 72 ч после рождения показал, что с увеличением степени тяжести ГИЭ происходит снижение концентрации Аβ 1-42. Об этом свидетельствуют следующие данные: при ГИЭ I значение Аβ 1-42 составило 74,3±62,2 пг/мл; Ме=50,1; (27,8-240,1), при ГИЭ II – 28,7±26,6 пг/мл; Ме=15,9; (4,97-80,6), а у новорожденных с ГИЭ III – 29,2±26,7 пг/мл; Ме=21,3; (2,14-74,2).

Нами было выявлено статистически значимое различие (p < 0,05) концентраций Аβ 1-42 в группе здоровых детей (211,1±63,4 пг/мл; Ме=221,3; (80,6-299,2)) и в группе новорожденных, имеющих гипоксически-ишемическую энцефалопатию, независимо от ее степени тяжести.

При этом значения Аβ 1-42 в группе ГИЭ I статистически значимо отличаются (p < 0,05) от значений в группе детей с ГИЭ II-III.

При анализе средней концентрации Аβ 1-42 через 168 ч после рождения видно, что тенденции, установленные в отношении концентрации Аβ 1-42, на 3-и сутки жизни новорожденных не сохраняются. Так, при ГИЭ I значение Аβ 1-42 – 68,9±53,3 пг/мл; Ме=54,2; (4,0-230,10) статистически не выше, чем в группе детей с ГИЭ II (33,4±26,9 пг/мл; Ме=28,8; (6,96-92,7)) и с ГИЭ III (24,99±18,5 пг/мл; Ме=18,02; (2,6-59,4)).

Однако у всех новорожденных с проявлениями ГИЭ, вне зависимости от ее степени тяжести, концентрация Аβ 1-42 оказалась ниже, чем в группе контроля (179,1±85,8 пг/мл; Ме=174,1; (56,4-298,6)). Таким образом, и к концу 7-х суток

Таблица 3.

Концентрация Аβ 1-42 (пг/мл) в исследуемых группах

Срок наблюдения	Концентрация Аβ 1-42 (пг/мл)			
	Контроль	Степень ГИЭ		
		I	II	III
Через 6 ч после рождения	250,7±46,1 Ме=247,6 (187,3-300)	99,3±69,0 Ме=65,1 (42,1-248,1)	25,7±2,5 Ме=26,2 (22,0-31,1)	10,6±5,8 Ме=8,6 (2,6-22,1)
Через 72 ч после рождения	211,1±63,4 Ме=221,3 (80,6-299,2)	74,3±62,2 Ме=50,1 (27,8-240,1)	28,7±26,6 Ме=15,9 (4,97-80,6)	29,2±26,7 Ме=21,3 (2,14-74,2)
Через 168 ч после рождения	179,1±85,8 Ме=174,1 (56,4-298,6)	68,9±53,3 Ме=54,2 (4,0-230,10)	33,4±26,9 Ме=28,8 (6,96-92,7)	24,99±18,5 Ме=18,02 (2,6-59,4)

жизни нами было выявлено статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) концентраций Аβ 1-42 в группе здоровых детей и в группе новорожденных, имеющих гипоксически-ишемическую энцефалопатию, независимо от ее степени тяжести.

Мы обнаружили статистически достоверную обратную корреляцию уровня Аβ 1-42 у пациентов с ГИЭ, которое более устойчиво в умеренно-тяжелых стадиях ГИЭ начиная с первых 6 часов жизни, что указывает на возможную прогностическую ценность данного маркера для этих пациентов.

Как говорилось ранее, многочисленные исследования свидетельствуют о том, что баланс Аβ, по-видимому, играет ключевую роль в болезни Альцгеймера. Было отмечено, что плазменные концентрации Аβ 1-42 снижаются по мере прогрессирования заболевания, и также были показаны отрицательные корреляции между плазменным Аβ 1-42 и отложением амилоида в неокортексе [10].

Кроме того, данные, приведенные в исследованиях [11, 12], свидетельствуют о том, что энцефалопатия и смерть младенцев с тяжелой травмой головы были связаны с гипоксически-ишемическим повреждением, сопровождающимся повышенными уровнями белка предшественника амилоида (APP) в стволе мозга и мозжечке.

Следовательно, возможное снижение уровня Аβ в плазме крови у пациентов с ГИЭ также может быть связано с усилением центрального амилоидоза и нейродегенерации, в то время как проводимая интенсивная терапия несколько уравновешивает этот эффект, что и объясняет некоторое повышение уровня изучаемого маркера в динамике к 3-м и 7-м суткам жизни в группе детей с ГИЭ II - III.

Полученные нами данные, указывающие на снижение концентрации амилоида бета 1-42 у новорожденных с ГИЭ, согласуются и с ранее опубликованными данными единственного экспериментального и единственного клинического исследования, затрагивающего данную тематику [13].

Концентрация бета амилоида 1-42 у здоровых новорожденных во все периоды наблюдения оказалась выше, чем у детей с умеренной и тяжелой степенью ГИЭ.

Высокие уровни этого пептида у здоровых новорожденных без явлений ГИЭ подтверждают физиологическую роль этих пептидов в развитии мозга. В пользу данного утверждения го-

ворят и данные экспериментальных исследований, в которых иммунизация мутантных мышей по APP человеческим Аβ 1-42 приводила к повышению концентрации амилоида бета и к удалению отложений Аβ из головного мозга и устранению когнитивных нарушений [14].

В ходе нашего исследования было установлено, что в группе новорожденных с проявлениями ГИЭ III, в отличие от группы детей с ГИЭ II, происходило снижение концентрации изучаемого маркера между 3-ми и 7-ми сутками жизни.

Хотя данная закономерность не выявила своей статистической достоверности в периоде между 72 и 168 ч жизни в группе детей с ГИЭ III ( $p < 0,67$ ), следует учитывать имеющиеся сведения о том, что изменение уровня Аβ и непрерывная агрегация могут способствовать хроническому ответу врожденной иммунной системы за счет активации микроглии, что может привести к потере нейронов из-за прямого фагоцитоза. Следовательно, данный факт может говорить в пользу предположения о том, что и к концу 7-х суток жизни продолжаются и более выражены нейродегенеративные процессы в ЦНС новорожденных, приводя в последующем к формированию более тяжелой патологии у детей с тяжелой ГИЭ III по сравнению с группой детей с ГИЭ II. Более того, этот процесс может влиять и на всю последующую жизнь новорожденного даже без тяжелого поражения ЦНС, увеличивая, возможно, риск развития нейродегенеративных заболеваний во взрослом возрасте.

Данный факт требует дальнейшего исследования изучаемого нами маркера.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Серьезность осложнений, связанных с ГИЭ, и ограниченность доступных биомаркеров заставляют искать новые прогностические альтернативы.

Результаты исследования продемонстрировали обратную корреляцию концентрации амилоида бета 1-42 со степенью тяжести ГИЭ, что подтверждает возможную роль уровня Аβ 1-42 в качестве маркера ГИЭ. Насколько нам известно, динамика данного маркера ранее не оценивалась у новорожденных с ГИЭ в раннем неонатальном периоде. Между тем наши настоящие результаты свидетельствуют в пользу дальнейшего изучения Аβ 1-42 как биомаркера ГИЭ, а также возможного использования его роли в качестве мишени для терапевтического вмешательства.

*А.Н. Колесников, Г.В. Маноченко*

*ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк*

**АМИЛОИД БЕТА 1-42 КАК ВОЗМОЖНЫЙ МАРКЕР ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) является тяжелым неонатальным осложнением, на которое приходится около 23% всех неонатальных смертей. Кроме того, 30-70% этих пациентов будут иметь инвалидность на протяжении всей жизни, включая нарушение обучаемости, эпилепсию или церебральный паралич.

Цель исследования. Оценить клиническую применимость бета-амилоида (Аβ) 1-42 в качестве прогностического маркера гипоксически-ишемической энцефалопатии.

Материалы и методы. Мы проанализировали концентрацию в крови уровня Аβ 1-42 у 68 новорожденных (10 – из группы контроля, 26 – с ГИЭ I, 20 – с ГИЭ II и 12 – с ГИЭ III степени) в первые 6 часов после рожде-

ния, затем через 72 часа и в конце 7-х суток жизни.

Результаты и обсуждение. Уровни Аβ 1-42 были ниже у пациентов с ГИЭ и прогрессивно снижались у пациентов с ГИЭ II-III, а пациенты в группе контроля и с ГИЭ легкой степени имели достоверно более высокие концентрации Аβ 1-42 начиная с первых 6 часов после рождения.

Заключение. Тот факт, что снижение уровня Аβ 1-42 может предсказать развитие ГИЭ и значительно коррелировать со степенью тяжести, подтверждает прогностическую ценность Аβ 1-42 как маркера. Необходимы дальнейшие исследования для изучения роли Аβ 1-42 в неонатальной ГИЭ.

**Ключевые слова:** гипоксически-ишемическая энцефалопатия, новорожденный, амилоид бета 1-42.

*A.N. Kolesnikov, G.V. Manochenko*

*SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk*

**AMYLOID BETA 1-42 AS A POSSIBLE MARKER OF HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY IN NEWBORNS IN THE EARLY NEONATAL PERIOD**

Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) is a severe neonatal complication that accounts for about 23% of all neonatal deaths. In addition, 30-70% of these patients will have a lifelong disability, including learning disabilities, epilepsy, or cerebral palsy.

Purpose of the study. To evaluate the clinical applicability of amyloid beta (Aβ) 1-42 as a prognostic marker of hypoxic-ischemic encephalopathy.

Materials and methods. We analyzed the blood concentration of Aβ 1-42 in 68 newborns (10 control groups, 26 with HIE I, 20 with HIE II and 12 HIE III degree) in the first 6 hours after birth, then after 72 hours and at the end of 7 days of life.

Results and discussion. Levels of Aβ 1-42 were lower in patients with HIE, and progressively decreased in patients with HIE II-III, and patients in the control group and mild HIE had significantly higher concentrations of Aβ 1-42 starting from the first 6 hours after birth.

Conclusions. The fact that a decrease in Aβ 1-42 levels can predict the development of HIE and significantly correlate with severity confirms the predictive value of Aβ 1-42 as a marker. Further research is needed to investigate the role of Aβ 1-42 in neonatal HIE.

**Key words:** hypoxic-ischemic encephalopathy, newborn, amyloid beta 1-42.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Douglas-Escobar M., Weiss M.D. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Front Neurol* 2012; 3: 144.
2. Liu L., Johnson H.L., Cousens S. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151-2161.
3. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Eur J Pediatr* 2013; 1: 645-654.
4. Aly H., Hamed Z., Mohsen L. et al. Serum amyloid A protein and hypoxic ischemic encephalopathy in the newborn. *J Perinatol* 2011; 31: 263-268.
5. Задворнов А.А. Голомидов А.В. Григорьев Е.В. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017; 1: 47-57.
6. Колесников А.Н., Маноченко Г.В., Маноченко А. Г. Бета амилоид как возможный маркер нейродегенерации

**REFERENCES**

1. Douglas-Escobar M., Weiss M.D. Biomarkers of hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns. *Front Neurol* 2012; 3: 144.
2. Liu L., Johnson H.L., Cousens S. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151-2161.
3. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R. et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Eur J Pediatr* 2013; 1: 645-654.
4. Aly H., Hamed Z., Mohsen L. et al. Serum amyloid A protein and hypoxic ischemic encephalopathy in the newborn. *J Perinatol* 2011; 31: 263-268.
5. Zadvornov A.A. Golomidov A.V. Grigor'ev E.V. Biomarkery perinatal'nogo porazheniya tsentral'noi nervnoi sistemy. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie.* 2017; 1: 47-57 (in Russian).
6. Kolesnikov A.N., Manochenko G.V., Manochenko A. G. Beta amiloid kak vozmozhnyi marker neurodegeneratsii

- гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных. Университетская клиника. 2018; 3 (28): 78-84.
7. Chen G., Xu T., Yan Y. et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta pharmacologica sinica*. 2017; 38 (9): 1205-1235.
  8. Benterud T., Pankratov L., Solberg R. et al. Perinatal asphyxia may influence the level of beta-amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid: an experimental study on newborn pigs. *PLoS One*. 2015; 10: e0140966. doi: 10.1371/journal.pone.0140966
  9. Serrano-Pozo A., Frosch M.P., Masliah E. et al. Neuro-pathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011; 1: a006189.
  10. Toledo J.B., Shaw L.M., Trojanowski J.Q. Plasma amyloid beta measurements – a desired but elusive Alzheimer's disease biomarker. *Alzheimers Res Ther*. 2013; 5: 8.
  11. Matschke J., Buttner A., Bergmann M. et al. Erratum to: encephalopathy and death in infants with abusive head trauma is due to hypoxic-ischemic injury following local brain trauma to vital brainstem centers. *Int J Legal Med*. 2015; 129: 115-116.
  12. Matschke J., Buttner A., Bergmann M. et al. Encephalopathy and death in infants with abusive head trauma is due to hypoxic-ischemic injury following local brain trauma to vital brainstem centers. *Int J Legal Med*. 2015; 129: 105-114.
  13. Benavente-Fernandez I., Ramos-Rodriguez J., Infante-Garcia C., Jimenez-Gomez G., Lechuga-Sancho A., Lubian-Lopez S., Garcia-Alloza M. Altered plasma-type gelsolin and amyloid- $\beta$  in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy under therapeutic hypothermia. *Journal Of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2018; 39 (7), 1349-1354. doi: 10.1177/0271678x18757419
  14. Morgan D., Diamond D.M., Gottschall P.E., Ugen K.E., Dickey C., Hardy J. et al. Abeta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature*. 2000; 408: 982-985.
7. Chen G., Xu T., Yan Y. et al. Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta pharmacologica sinica*. 2017; 38 (9): 1205-1235.
  8. Benterud T., Pankratov L., Solberg R. et al. Perinatal asphyxia may influence the level of beta-amyloid (1-42) in cerebrospinal fluid: an experimental study on newborn pigs. *PLoS One*. 2015; 10: e0140966. doi: 10.1371/journal.pone.0140966
  9. Serrano-Pozo A., Frosch M.P., Masliah E. et al. Neuro-pathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2011; 1: a006189.
  10. Toledo J.B., Shaw L.M., Trojanowski J.Q. Plasma amyloid beta measurements – a desired but elusive Alzheimer's disease biomarker. *Alzheimers Res Ther*. 2013; 5: 8.
  11. Matschke J., Buttner A., Bergmann M. et al. Erratum to: encephalopathy and death in infants with abusive head trauma is due to hypoxic-ischemic injury following local brain trauma to vital brainstem centers. *Int J Legal Med*. 2015; 129: 115-116.
  12. Matschke J., Buttner A., Bergmann M. et al. Encephalopathy and death in infants with abusive head trauma is due to hypoxic-ischemic injury following local brain trauma to vital brainstem centers. *Int J Legal Med*. 2015; 129: 105-114.
  13. Benavente-Fernandez I., Ramos-Rodriguez J., Infante-Garcia C., Jimenez-Gomez G., Lechuga-Sancho A., Lubian-Lopez S., Garcia-Alloza M. Altered plasma-type gelsolin and amyloid- $\beta$  in neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy under therapeutic hypothermia. *Journal Of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2018; 39 (7), 1349-1354. doi: 10.1177/0271678x18757419
  14. Morgan D., Diamond D.M., Gottschall P.E., Ugen K.E., Dickey C., Hardy J. et al. Abeta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature*. 2000; 408: 982-985.