ՀԻՊՕՔՍԻԱ ԵՎ ՆԵՅՐՈԴԵԳԵՆԵՐԱՑԻԱ. ԱՐԴՅՈ՞Ք ՕԳՆՈՒՄ ԵՆ ՀԱԿԱՕՔՍԻԴԱՆՏՆԵՐԸ

Շուշանյան Ռուզաննա Արսենի

Երևանի Պետական Համալսարան

Կենսաբանության ֆակուլտետ, ասպիրանտ

ԳԱԱ ԻԱՊԻ, Գիտական տեղեկատվության վերլուծության և մոնիթորինգի կենտրոն

Կրտսեր գիտաշխատող

ruzanshushanyan1@gmail.com

+374 55155959

Ամփոփում. Հիպոքսիան ուղեղում կարող է առաջացնել մի շարք ախտաբանական հետևանքներ, որոնք խթանում են նեյրոբորբոքման, նեյրոտոքսիկության գործընթացները՝ ի վերջո հանգեցնելով նեյրոդեգեներացիայի, որը մեծ դեր է խաղում նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների պաթոգենեզի մեջ: Հիպոքսիայով մակածված օքսիդատիվ սթրեսը նպաստում է բորբոքային ցիտոկինների արտադրմանը և թթվածնի ազատ ռադիկալների ակտիվացմանը, որը հանդիսանում է նեյրոնների դեգեներացիայի պատճառներից մեկը: Նեյրոդեգեներացիայի հիմքում ընկած բջջային և հյուսվածաբանական փոփոխությունների պարզաբանումը և գլխուղեղում հակաօքսիդանտային համակարգի ակտիվացումը կարող են կանխել օքսիդատիվ սթրեսի նեյրոտոքսիկ ազդեցությունը՝ դրանով իսկ թուլացնելով նեյրոդեգեներատիվ գործընթացների ինտենսիվությունը: Ալֆա-տոկոֆերոլի (վիտամին E) կիրառումը որպես հակաօքսիդանտ, որոշակի նեյրոպրոտեկտոր միացությունների հետ կարող է դառնալ արդյունավետ միջոց՝ գլխուղեղում նեյրոդեգեներատիվ փոփոխությունների թուլացման համար: Սույն հոդվածի մեջ կդիտարկվեն հիպոքսիայի ազդեցության հիմնական բջջային առանձնահատկությունները և տոկոֆերոլի պոտենցիալ հակաօքսիդանտային ազդեցությունը նեյրոդեգեներացիայի վրա:

Բանալի բառեր. հիպոքսիա, օքսիդատիվ սթրես, նեյրոդեգեներացիա, նեյրոբորբոքում, ցիտոկիններ, նեյրոպրոտեկտոր, հակաօքսիդանտ, ալֆա-տոկոֆերոլ:

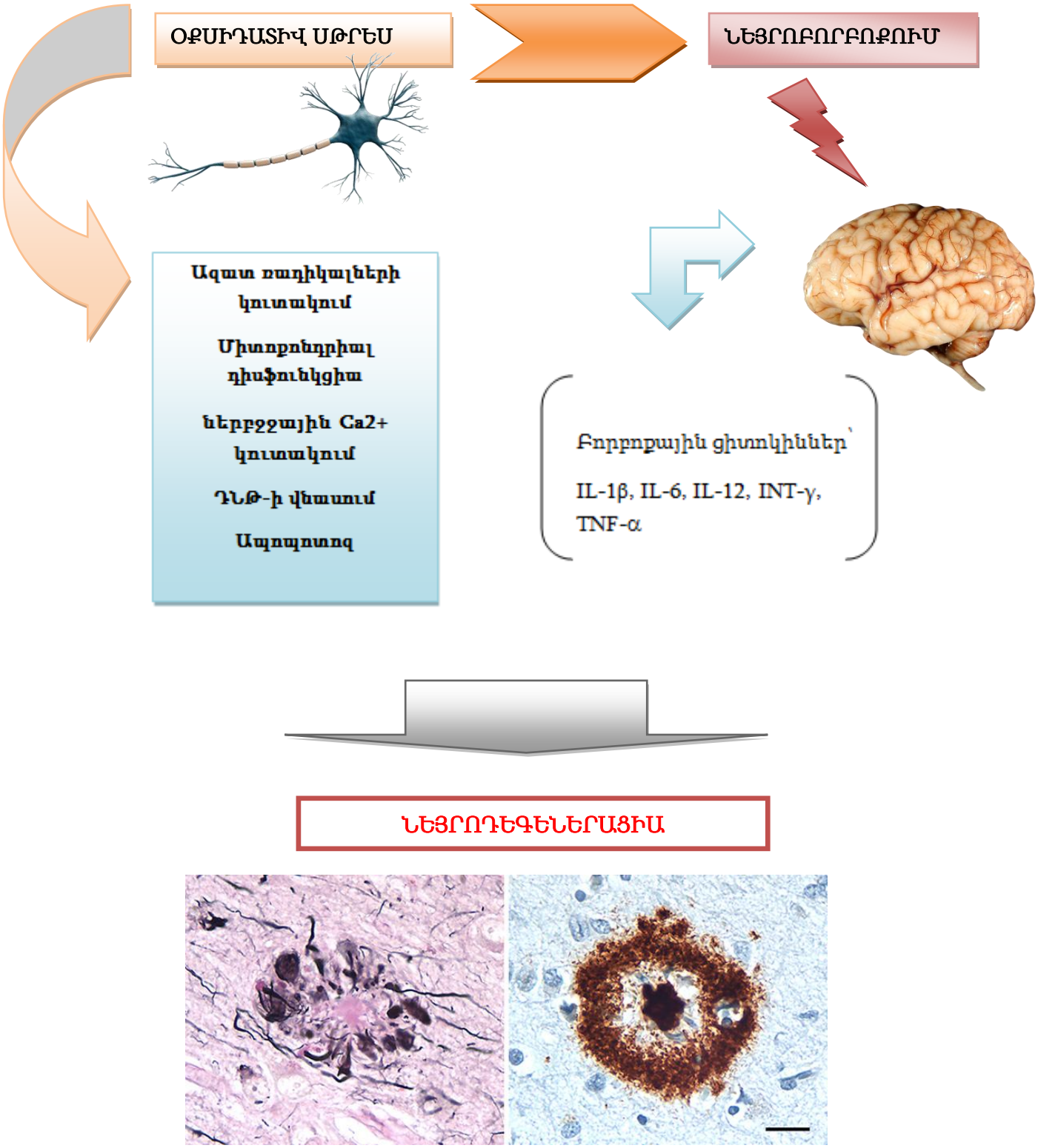
Ներածություն. Նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունները մեծ սպառնալիք են ներկայացնում մարդու առողջության համար: Ըստ վիճակագրության, միայն Ալցհեյմերի հիվանդությամբ տառապող հիվանդների թիվը Հայաստանում առաջիկա տասնամյակների ընթացքում կարող է աճել երկրաչափական պրոգրեսիայով [https://www.alzheimerscarearmenia.org/]: Ծերունական դեմենցիան ազդում է ուսուցման և հիշողության, ինչպես նաև տրամադրության և վարքի վրա [1]:

Չնայած ակտիվ հետազոտություններին, նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների համար դեռևս բուժումը չկա [2]: Այս հիվանդությունները տարբերվում են իրենց պաթոֆիզիոլոգիայով և ունակ են առաջացնելու հիշողության և կոգնիտիվ խանգարումներ, ազդել մարդու գրելու, կարդալու, շարժվելու ու այլ կենսական կարևոր ֆունկցիաների վրա [3]: Ապացուցված է, որ կենդանական մոդելները մեծ հաջողությամբ կիրառվում են նեյրոդեգեներացիայի, ինչպես նաև նեյրոգոնեզի փորձարարական ուսումնասիրությունների համար [4]: Ուղեղում նեյրոնների դեգեներացիան սկսվում է հիպոկամպից, ինչն էլ նպաստում է է հիպոկամպից կախված պրոցեսների՝ տարածական կողմնորոշման էպիզոդիկ և սեմանտիկ հիշողության խանգարմանը: Այնուհետև ախտահարումը տարածվում է ուղեղ նաև այլ բաժիններում [2]: Կյանքի ընթացքում մարդու մոտ ախտորոշումը սովորաբար դրվում է բնորոշ կլինիկական նշանների հիման վրա, բայց վերջնական ախտորոշում կատարվում է միայն հետմահու՝ աուտոպսիայով: Նեյրոդեգեներցիայի հիմքում ընկած գործոններից՝ հիպօքսիան ինչպես in vivo, այնպես էլ in vitro կենդանական մոդելներում խթանում է սինապսների կորուստը, մկանների աստիճանական թուլությունը, շարժողական գործունեության խանգարումները, և նույնիսկ կարող է դառնալ կաթվածի պատճառ [5]: Բորբոքման ժամանակ նեյրոնային բջիջների մահվան հիմնական գործոնը հիպօքսիայով մակածված օքսիդատիվ սթրեսն է [6], որը կարող է դառնալ նեյրոնների մահվան և հիշողության դեֆիցիտի առաջացման պատճառ [7]: Օքսիդատիվ սթրեսը թթվածնի և ազոտի ռեակտիվ տեսակների արտադրության և կուտակման արդյունքն է [8]: Համարվում է, որ հիպոքսիայի ազդեցությունը ուղեկցվում է ֆիզիոլոգիական սթրեսով, որը բնորոշվում է բջջային մակարդակում դիտվող մի շարք ախտաբանական գործընթացների մեկնարկով [9]: Նեյրոնների բազմազանությունը ինչպես ձևաբանական, այնպես էլ կենսաքիմիական առումով, ունի մեծ դեր սպեցիֆիկ տոքսիկ ազդեցությունների նկատմամբ ունեցած զգայունության դրևորման տեսանկյունից: Մանավորապես՝ դոֆամինէրգիական նեյրոնները և հիպոկամպի նեյրոնները առավել խոցելի են օքսիդատիվ սթրեսի նկատմամբ [10], և քանի որ հակաօքսիդանտային համակարգը շատ թույլ է զարգացած ուղեղում, վերոնշյալ ներոնների խմբերը մեծապես ենթակա են օքսիդատիվ սթրեսի ազդեցությանը [11]: Հետևաբար, հակաօքսիդանտների և նեյրոպրոտեկտորների պոտենցիալ շտկիչ և/կամ թերապևտիկ ազդեցության ուսումնասիրումը դառնում է չափազանց կարևոր և ուշագրավ: Հակաօքսիդանտները կարող են դրսևորել նեյրոպրոտեկտոր և հակաբորբոքային էֆֆեկտներ, մանավորապես տոկոֆերոլը, որը կիրառվում է նաև կլինիկայում նեյրոդեգեներատիվ հիվանդություններ ունեցող մարդկանց շրջանում, չնայած շատ հետազոտողներ նշում են դրա ազդեցության ցածր արդյունավետության մասին [https://www.aafp.org/afp/1998/1001/p1175.html]: Վիտամին E-ն համարվում է «ազատ ռադիկալների

պոտենցիալ աղբահավաք», ինչը արգելակում է օքսիդատիվ սթրեսի նեյրոտոքսիկ ազդեցությունը [12], բացի այդ վերջինս կարող է խթանել ԴՆԹ-ի ռեպարացիան նեյրոններում, [8], այս առումով հակաօքսիդանտների առանձին և նեյրոպրոտեկտորների հետ կոմբինացված ազդեցության գնահատման հետազոտությունները մեծ հետաքրքրություն են ներկայացնում նեյրոդեգեներատիվ գործընթացների ախտաբանության ուսումնասիրման տեսակետից և ունեն հույժ կարևորություն: Հետազոտության հիմնական նպատակը՝ հիպօքսիայով մակածված ախտահյուսվածաբանական առանձնահատկությունների դիտարկումն է գլխուղեղում, որը կարող է հիմք ծառայել նեյրոդեգեներացիայի փորձարարական ուսումնասիրման, վերջինիս բջջային և հյուսվածաբանական կարևորագույն գործընթացների պարզաբանման համար: Այս գիտավերլուծական հոդվածի արդիականությունը պայմանավորված է նրանով, որ հիպօքսիայով մակածված նեյրոդեգեներացիայի ախտահյուսվածաբանական դրսևորումները բավարար չափով ուսումնասիրված չեն, ուստի դրանց պարզաբանումն ու հետազոտումը միանգամայն անհրաժեշտ են, քանի որ կարող են շտկիչ և բուժական միջոցների մշակման տեսական և գործնական հիմք ծառայել՝ հիմնվելով հակաօքսիդանտների և նեյրոպրոտեկտորների կիրառման վրա: Հետազոտության գերակա նպատակը՝ հիպօքսիայի դերի և ազդեցության պարզաբանումն է <<օքսիդատիվ սթրես – բորբոքում – նեյրոդեգեներացիա>> շղթայում, ինչպես նաև հակաօքսիդանտների հնարավոր շտկիչ և/կամ թերապևտիկ ազդեցության գնահատումը:

Օքսիդատիվ սթրես. բազմաթիվ փորձարարական հետազտություններ փաստում են թթվածնի և ազոտի ռեակտիվ տեսակների ներգրավվածությունը բազմաթիվ հիվանդությունների, ներառյալ նեյրոդեգեներատիվ խանգարումների և ծերացման պաթոֆիզիոլոգիայում: Բջիջներում թթվածնի ռեակտիվ ձևերի աղբյուրները բազմազան են, բայց դրանք հիմնականում առաջանում են ֆերմենտատիվ ռեակցիաների արդյունքում՝ տարբեր նյութափոխանակության ուղիներում որպես կողմնակի միջնորդանյութեր: Ուղեղի խոցելիությունը օքսիդատիվ սթրեսի ազդեցության նկատմամբ մեծապես պայմանավորված է այս օրգանի՝ թթվածնի սպառման նկատմամբ մեծ պահանջի, ինքնաօքսիդացվող կատեխոլամինների, պոլի-չհագեցած ճարպաթթուների առատությամբ, թույլ հակաօքսիդանտային համակարգի առկայությամբ: Օքսիդատիվ սթրեսը կապված է կենտրոնական նյարդային համակարգի բազմաթիվ հիվանդությունների հետ, որտեղ թթվածնի ռեակտիվ տեսակների վնասակար ազդեցությունները բջջային կարևոր բաղադրիչների վրա, ինչպիսիք են սպիտակուցները, ֆոսֆոլիպիդները և ԴՆԹ-ն կարող են հանգեցնել բջջային դիսֆունկցիայի, որի հետևանքով առաջացած վերջնանյութերը հաճախ կուտակվում են մեծ քանակությամբ հյուսվածքների և օրգանիզմի հեղուկների մեջ, և կարող են դառնալ որպես

օքսիդատիվ սթրեսի մարկերներ: Նկար 1-ում պատկերված է օքսիդատիվ սթրեսի ազդեցության մեխանիզմները և կապը բորբոքման և նեյրոդեգեներացիայի միջև:



Նկ. 1 օքսիդատիվ սթրես-բորբոքում-նեյրոդեգեներացիա կապի սխեմատիկ պատկերումը և ամիլոիդ ֆիբրիլների կուտակումները Ալցհայմերով հիվանդ մարդու կորտեքսում

Թթվածնի ռեակտիվ ձևերի կենսաքիմիական առանձնահատկությունները բնորոշվում են՝ լիպիդների պեօքսիդացման վերջնանյութերի կուտակմամբ, երկաթի ներբջջային մակարդակի

բարձրացմամբ, բջիջների ապոպտոզով, ամիլոիդոզով և նեկրոզով [13]: Հիպոքսիան խթանում է գլյուտամատի արտազատումը, որն առաջացնում է նեյրոնների էքսիտոտոքսիկություն՝ մեծացնելով ներբջջային Ca2+ մակարդակը, որն ակտիվացնում է Ca2+ կախված ազոտի օքսիդը սինթազին՝ նպաստելով ազոտի օքսիդի արտազատմանը: Վերջինս ունի մեծ աֆինություն սուպերօքսիդի անիոնի հետ, և առաջացնում է պերօքսինիտրիտ (ONOO–), որը բացասաբար է ազդում բջիջների մեմբրանային լիպիդների վրա՝ խթանելով դրանց պերօքսիդացումը: Լիպիդային պերօքսիդացումը իր հերթին առաջացնում է օքսիդատիվ վնասվածք, որը հրահրում է տարբեր ռադիկալների և թթվածնի ռեակտիվ ձևերի կուտակումը բջջում: Թթվածնի և ազոտի ռեակտիվ տեսակների կուտակումը կարող է դառնալ սպիտակուցների, ԴՆԹ-ի և ՌՆԹ-ի օքսիդացման պատճառ, որը հանգեցնում է նեյրոնների դեգեներացիայի: Օքսիդատիվ սթրեսը կարող է հանգեցնել նեյրոններում ապոպտոտիկ կամ էքսիտոտոքսիկ ուղիների ակտիվացման և սինապտիկ կապերի թուլացման: Ավելին, Na^+, K^+ ԱԵՖազների օքսիդատիվ ապաակտիվացումը նույնպես կարող է նպաստել նեյրոնների ապոպտոզին: Հետևապես, հակաօքսիդանտների կիրառությունը կարող է արդյունավետ լինել այս գործընթացների արգելակման համար [14]:

Գլխուղեղի հիպոկամպը և ստրիատումը ներգրավված են ճանաչողական և շարժիչ գործառույթների մեջ և առավելապես զգայուն են հիպոքսիայի նկատմամբ, քան ուղեղի մյուս շրջանները, քանի որ գլյուտամատային ընկալիչները ավելի շատ են այս նյարդային գոյացություններում [5]: Հակագլյուտամատային և հակաօքսիդանտային միացությունների համակցված ազդեցությունը կարող է դրականապես անդրադառնալ նյարդային դիսֆունկցիայի թուլացման և նեյրոնալ դեգեներացիայի վրա: Ստորև ներկայացված են մի քանի հակաօքսիդանտներ, որոնք դրականապես են ազդել հիպօքսիայով մակածված փորձարարական նեյրոդեգեներացիայի վրա (աղ. 1):

Աղյուսակ 1. Որոշ հակաօքիդանտների կիրառությունը ուղեղի տարբեր բաժինների նեյրոդեգեներացայի կանխման համար՝ կից ներկայացված հղումներով

Առնետ	Ուղեղի բաժին	Հակաօքսիդանտներ	Հղումներ
	Հիպոկամպ, ստրիատում, կորտեքս	գլուտացիոն պերօքսիդազ, գլուտացիոն ռեդուկտազ, սուպերօքսիդ դիսմուտազ	Panchanan M. et al., 2006 [9]
	Ողջ ուղեղը	N-ացետիլ ցիստեին, α-լիպոիկ թթու, α-տոկոֆերոլ	Ishita G., et al, 2011 [14]

	Ողջ ուղեղը	α-տոկոֆերոլ	Samina H. et al., 2018 [12]
	Հիպոկամպ, կորտեքս	α-տոկոֆերոլ և կրեատին	Geiger J. et al., 2012. [18]
	Հիպոկամպ	Ացետիլ-սալիցիլաթթու, α-տոկոֆերոլ	Joanna R. et al., 2015 [19]
Մարդ	ԿՆՀ	Ցիսպլատին և α-տոկոֆերոլ	Andrea P. et al., 2003 [20]
		Վիտամին E, վիտամին C, կարոտինոիդներ	Marcadenti A. et al., 2015 [8]

Որպես ճարպալույծ հակաօքսիդանտ, վիտամին E-ն առանցքային դեր է խաղում բջջային թաղանթերо ամբողջականության պահպանման գործում՝ պաշտպանելով դրանք օքսիդատիվ սթրեսից, որն առաջանում է հագեցած ճարպաթթուներ պերօքսիդացման հետևանքով: Վիտամին E-ն ունի թողնում է պաշտպանիչ և բուժիչ ազդեցություն՝ նաև կենտրոնական նյարդային համակարգի բջջային թաղանթների վրա:

Հիպօքսիա և նեյրոբորբոքում. բացի կենսաբանական մոլեկուլների և հյուսվածքների անմիջական վնասումից, օքսիդատիվ սթրեսը կարող է նաև ակտիվացնել տրանսկրիպցիոն գործոններին, ինչպիսին է՝ կորիզային κB գործոնը (NF-κB), որը հանգեցնում է ազդանշանային կասկադների ակտիվացման, ինչն էլ ավարտվում է ցիտոկինների արտազատմամբ և բորբոքման զարգացմամբ [8]: Դրա հետ մեկտեղ պարզվել է, որ նեյրոբորբոքումը նեյրոդեգեներատիվ հիվանդությունների զարգացման հիմնական պատճառներից մեկն է. այս գործընթացը ուղեկցվում է միկրոգլիայի և աստրոցիտների ակտիվացմամբ, որոնք արտադրում են բորբոքային ցիտոկիններ, ինչպիսիք են՝ ինտերլեյկինը (IL)-1-β-ն (IL-1β), IL-6, IL-12, ինտերֆերոն-γ-ն (IFN-γ) և ուռուցքային նեկրոզային գործոն-α (TNF)-α-ն [15]: Վերջիններս իրենց հերթին նպաստում են նեյրոնալ դիսֆունկցիային և հանգեցնում բջջի ապոպտոզին: *In vitro* պայմաններում նեյրոբորբոքման հետևանքով ակտիվացած աստրոցիտները և միկրոգլիան արտադրում են IL-6, իսկ IL-6-ի արտազատումը ուղեղում ավելանում է Ալցհեյմերի և այլ նյարդաբանական խանգարումների դեպքում, որը ուղեկցվում է կենտրոնական նյարդային համակարգում բորբոքման զարգացմամբ և աստղագլիոզով [16]: Բորբոքային ցիտոկինների գերարտադրությունը խթանում է մի շարք կասկադային գործընթացներ, որոնք հանգեցնում են նեյրոնների մահվան: Այնուամենայնիվ, ուղեղի բորբոքային պրոցեսների և հիպոքսիայի նկատմամբ դրսևորած բորբոքային գործընթացի միջև կապը դեռևս ամբողջությամբ պարզաբանված չէ: Օքսիդատիվ սթրեսի՝ որպես նեյրոդեգեներացիայի պաթոգենեզի խթանիչի՝ դերը և ազդեցության դրսևորումները դեռևս

ենթակա են բազմակողմանի և խորը ուսումնասիրման: Մյուս կողմից, բնական նոր հակաօքսիդանտների հայտնաբերումը կամ նոր, բազմաֆունկցիոնալ հակաօքսիդանտների սինթեզը կարող է կանխել օքսիդատիվ սթրեսի վնասակար հետևանքները [13], որն այսօր իրենից մեծ մարտահրավեր է ներկայացնում:

Եզրակացություններ. հակաօքսիդանտ և հակաբորբոքային ակտիվություն ունեցող միացությունները կարող են դրսևորել առավել արդյունավետ, սիներգիստական նեյրոպրոտեկտոր ազդեցություն [17]: Մասնավորապես կրեատինը, որը բնորոշվում է հակաբորբոքային և հակագլուտամատային ազդեցությամբ, կարող է կիրառվել հակաօքսիդանտների հետ միասին՝ կանխելով հիպօքսիայի հետևանքով առաջացած բջջային էներգիայի նյութափոխանակության խախտումները, ինչպես նաև օքսիդատիվ սթրեսը և վերջինիս նեյրոտոտոքսիկ էֆֆեկտները: Հետևապես, հիպօքսիայով մակածված նեյրոդեգեներացիայի և դրա ախտահյուսվածաբանական դրսևորումների ուսումնասիրությունը ունի մեծ նշանակություն, մասնավորապես նեյրոնների դեգեներացիան թուլացնող անվտանգ շտկիչ և/կամ թերապևտիկ միացությունների կիրառման արդյունավետության տեսակետից: Նեյրոդեգեներացիայի հիմքում ընկած մեխանիզմները ենթակա են խորը ուսումնասիրման, քանի որ դրանք կապված են նաև իշեմիկ կաթվածի, շարժողական խանգարումների, և այլ նյարդաբանական հիվանդությունների հետ: Գոյություն ունեն մի քանի գործոններ, որոնք կարող են խթանել նեյրոնների դեգեներացիան գլխուղեղում, բայց ինչպիսի՞ մեխանիզմներով են դրանք ընթանում և ինչպե՞ս կարելի է դրանց դրսևորումները գնահատել, դեռևս ենթակա է ուսումնասիրման: Հետազոտության հետագա նպատակներից մեկը հակաօքսիդանտների, տվյալ դեպքում տոկոֆերոլի և նեյրոպրոտեկտորների կոմբինացված ազդեցության գնահատումն է փորձարարական նեյրոդեգեներացիայի պայմաններում:

Պետք է հավելել, որ ԵՊՀ, կենսաբանության ֆակուլտետի, Մարդու և Կենդանիների Ֆիզիոլոգիայի ամբիոնում սկսվել են հիպօքսիայով ինդուկցված նեյրոդեգեներացայի փորձարարական հետազոտություններ՝ ուղղված վերջինիս ախտահյուսվածաբանական, արյունաբանական, իսկ հետագայում նաև կենսաքիմիական և իմունոլոգիական առանձնահատկությունների ուսումնասիրմանը: Ինչպես նաև, հակաօքսիդանտների, մասնավորապես ալֆա-տոկոֆերոլի և բուսական ծագման այլ հակաօքսիդանտների շտկիչ և/կամ թերապևտիկ ազդեցության ուսումնասիրումը նույնպես իրականացվելու է համանուն ամբիոնում:

Գրականության ցանկ

1. Guzman-Martinez Leonardo, Maccioni Ricardo B., Andrade Víctor, Navarrete Leonardo Patricio, Pastor María Gabriela and Ramos-Escobar Nicolas, Neuroinflammation as a Common Feature of Neurodegenerative Disorders, Frontiers in Pharmacology, 2019, Volume 10, p. 6.
2. Brittany N. Dugger, Dickson Dennis W., Pathology of Neurodegenerative Diseases, Cold Spring Harb Perspect Biol 2016, 9:a028035, pp. 1-16.
3. Gitler D. Aaron, Paraminder Dhillon and James Shorter, Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope, Disease Models & Mechanisms, 2017, p. 499-501.
4. Spanswick Simon C., Lehmann Hugo, and Sutherland Robert J., A Novel AnimalModel of Hippocampal Cognitive Deficits, Slow Neurodegeneration, and Neuroregeneration, Journal of Biomedicine and Biotechnology, Volume 2011, p.1.
5. Niraj Kumar Jha, Saurabh Kumar Jha, Renu Sharma, Dhiraj Kumar, Rashmi K. Ambasta and Pravir Kumar, Hypoxia-Induced Signaling Activation in Neurodegenerative Diseases: Targets for New Therapeutic Strategies, Journal of Alzheimer's Disease 62 (2018), pp. 15-38.
6. Fernandes Eduardo Felipe Alves and Özcelik Dennis, Imaging Biomarkers for Monitoring the Inflammatory Redox Landscape in the Brain, Antioxidants 2021, 10, pp. 528-534.
7. Franco-Bocanegra Diana K., Gourari Yamina, McAuley Ciaran, Chatelet David S., Johnston David A., A. R. Nicoll James & Boche Delphine, Microglial morphology inAlzheimer's disease and afterAβ immunotherapy, Nature. Scientific Reports, (2021) 11:15955, p. 2.
8. Marcadenti Aline and Cristina Lopes Assis Coelho Raquel, Dietary Antioxidant and Oxidative Stress: Interaction between Vitamins and Genetics, Journal of Nutritional Health & Food Science, 2015, 3(1), p.2.
9. Panchanan Maiti, Shashi B. Singh, Alpesh K. Sharma, S. Muthuraju, Pratul K. Banerjee, G. Ilavazhagan, Hypobaric hypoxia induces oxidative stress in rat brain, Neurochemistry International, 2006, Vol. 49, pp. 709-716.
10. Cannon Jason R. and Greenamyre J. Timothy, The Role of Environmental Exposures in Neurodegeneration and Neurodegenerative Diseases, Toxicological Sciences, 2011, 124(2), pp. 225–250.
11. Borjini Nozha, Sivilia Sandra, Giuliani Alessandro, Fernandez Mercedes, Giardino Luciana, Facchinetti Fabrizio and Calzà Laura, Potential biomarkers for neuroinflammation and neurodegeneration at short and long term after neonatal hypoxic-ischemic insult in rat, Journal of Neuroinflammation (2019), 16, p. 194.
12. Samina Hyder Haq, Howaida Nounou and Abir Abdullah Alamro, Neuroprotective Role of Alpha-Tocopherol in H2O2 Induced Oxidative Stress in Neonatal Sheep's Brain Tissue Culture, Journal of Neurology and Neurobiology, vol. 4, 2, p.1.
13. Upasana Ganguly, Upinder Kaur, Sankha Shubhra Chakrabarti, Priyanka Sharma, Bimal Kumar Agrawa, Luciano Saso ,and Sasanka Chakrabarti, Oxidative Stress, Neuroinflammation, and NADPH Oxidase: Implications in the Pathogenesis and Treatment of Alzheimer's Disease, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021. p.1-2.
14. Thakurta Ishita Guha, Chattopadhyay Mrittika, Ghosh Arindam, Chakrabarti Sasanka, Dietary supplementation with N-acetyl cysteine, a-tocopherol and a-lipoic acid reduces the extent of oxidative stress and proinflammatory state in aged rat brain, Biogerontology, 2013, DOI 10.1007/s10522-012-9392-5.
15. Niraj Kumar Jha, Saurabh Kumar Jha, Renu Sharma, Dhiraj Kumar, Rashmi K. Ambasta and Pravir Kumar, Hypoxia-Induced Signaling Activation in Neurodegenerative Diseases: Targets for New Therapeutic Strategies, Journal of Alzheimer's Disease 62 (2018), pp. 15-38.

16. Samuelsson Anne-Maj, Jennische Eva, Hansson Hans-Arne, and Holmang Agneta, Prenatal exposure to interleukin-6 results in inflammatory neurodegeneration in hippocampus with NMDA/GABAA dysregulation and impaired spatial learning, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006, 290: R1345–R1356.
17. Yeon Hee Seong, Inhibitory effect of an ethanol extract mixture of Aralia elata leaf, Chaenomeles sinensis fruit and Glycyrrhizae radix on Aβ (25–35)-induced memory impairment, Biomed Transl Res 2021; 22(2): p. 79.
18. Geiger Johanna, Bender Andreas, Moller Hans-Jurgen, Klopstock Thomas, Rujescu Dan, Creatine Protects against Excitoxicity in an In Vitro Model of Neurodegeneration, PLoS ONE 7(2): e30554., 2012, Vol. 7, (2), p. 1-2.
19. RosiNczuk Joanna, Dymarek Robert, and CaBkosiNski Ireneusz, Histopathological, Ultrastructural, and Immunohistochemical Assessment of Hippocampus Structures of Rats Exposed to TCDD and High Doses of Tocopherol and Acetylsalicylic Acid, BioMed Research International, Volume 2015. p. 2.
20. Pace Andrea, Savarese Antonella, Picardo Mauro, Maresca Vittoria, Pacetti Umberto, Del Monte Girolamo, Biroccio Annamaria, Leonetti Carlo, Jandolo Bruno, Cognetti Francesco, and Bove Loredana, Neuroprotective Effect of Vitamin E Supplementation inPatients Treated With Cisplatin Chemotherapy, Journal of Clinical Oncology, 2003, vol. 21, No 5, p. 927.
21. https://www.alzheimerscarearmenia.org/
22. https://www.aafp.org/afp/1998/1001/p1175.html

Резюме. Гипоксия в головном мозге может вызывать ряд патологических последствий, которые стимулируют процессы нейровоспаления, нейротоксичности, что в конечном итоге приводит к нейродегенерации, которая играет важную роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Окислительный стресс, вызванный гипоксией, способствует выработке воспалительных цитокинов и активации свободных радикалов кислорода, что является одной из причин дегенерации нейронов. Выяснение клеточных и гистологических изменений, лежащих в основе нейродегенерации и активации антиоксидантной системы в головном мозге, может предотвратить нейротоксические эффекты окислительного стресса, тем самым снижая интенсивность нейродегенеративных процессов. Использование альфа-токоферола (витамина Е) в качестве антиоксиданта с определенными нейрозащитными соединениями может быть эффективным способом облегчения нейродегенеративных изменений в головном мозге. В этой статье обсуждаются основные клеточные эффекты гипоксии и потенциальные антиоксидантные эффекты токоферола на нейродегенерацию.
Ключевые слова: гипоксия, окислительный стресс, нейродегенерация, нейровоспаление, цитокины, нейропротектор, антиоксидант, альфа-токоферол.

Abstract. Hypoxia in the brain can cause a number of pathological consequences, which stimulate the processes of neuroinflammation, neurotoxicity, eventually leading to neurodegeneration, which plays a major role in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Oxidative stress caused by hypoxia promotes the production of inflammatory cytokines, the activation of oxygen free radicals, which is one of the causes of neuronal degeneration. Clarification of the cellular and histological changes underlying neurodegeneration and activation of the antioxidant system in the brain can prevent the neurotoxic effects of oxidative stress, thereby reducing the intensity of neurodegenerative processes. The use of alpha-tocopherol (vitamin E) as an antioxidant with certain neuroprotective compounds may be an effective way

to alleviate neurodegenerative changes in the brain. This article will discuss the main cellular features of hypoxia and the potential antioxidant effects of tocopherol on neurodegeneration.
Keywords. hypoxia, oxidative stress, neurodegeneration, neuroinflammation, cytokines, neuroprotector, antioxidant, alpha-tocopherol.