

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Рахманин Ю.А., Егорова Н.А., Михайлова Р.И., Рыжова И.Н., Каменецкая Д.Б., Кочеткова М.Г.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ВОДОРОД: БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ, ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ (ОБЗОР)

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119991, г. Москва

Водород (H_2) – самый лёгкий и наиболее распространённый элемент во Вселенной. В молекулярной форме H_2 он представляет собой бесцветный нетоксичный газ без запаха и вкуса. Долгое время водород считался физиологически инертным, пока не была выявлена его способность снижать интенсивность негативного действия окислительного стресса. По современным представлениям, окислительный стресс приводит к повреждению клеток и тканей, вызывая старение и ряд заболеваний – сердечно-сосудистых, ревматических, желудочно-кишечных, нейродегенеративных, онкологических, метаболических и других. Антиоксиданты, однако, имели ограниченное применение для предупреждения и лечения болезней, связанных с окислительным стрессом, из-за малой эффективности или высокой токсичности многих из них. Поэтому сохранялась необходимость выявления эффективных антиоксидантов со слабо выраженным побочным действием или вообще не обладающих побочным действием. С момента открытия в 2007 г. селективных антиоксидантных свойств молекулярного водорода (H_2), многочисленные исследования показали, что H_2 оказывает благоприятное воздействие при различных заболеваниях человека (таких как болезни пищеварительной, сердечно-сосудистой, центральной нервной, дыхательной, репродуктивной, иммунной, эндокринной систем, а также при раке, метаболическом синдроме и старении). H_2 избирательно нейтрализует высоко активный оксидант $\bullet OH$, неконтролируемо реагирующий с нуклеиновыми кислотами, липидами, протеинами, что ведёт к фрагментации ДНК, перекисному окислению липидов и инактивации белков. Есть позитивное предположение, что H_2 не взаимодействует с РФК, имеющими нормальные физиологические функции *in vivo*. Благодаря своим мягким, но действенным антиоксидантным свойствам, H_2 может уменьшать окислительный стресс и вызывать многочисленные эффекты в клетках и тканях, включая антиапоптоз, анти-воспалительный, антиаллергенный и метаболический эффекты. В обзоре рассматриваются биологические эффекты H_2 , действие H_2 при разных путях поступления в организм и обобщаются данные о результатах и перспективах применения H_2 в профилактике и терапии заболеваний человека.

Ключевые слова: молекулярный водород; заболевания, связанные с окислительным стрессом; профилактика; терапия.

Для цитирования: Рахманин Ю.А., Егорова Н.А., Михайлова Р.И., Рыжова И.Н., Каменецкая Д.Б., Кочеткова М.Г. Молекулярный водород: биологическое действие, возможности применения в здравоохранении (обзор). *Гигиена и санитария*. 2019; 98 (4): 359-365. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-4-359-365>

Для корреспонденции: Егорова Наталья Александровна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гигиены окружающей среды, ФГБУ «ЦСП» Минздрава России, 119991, Москва. E-mail: tussy@list.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Поступила 15.01.2019
Принята к печати 06.02.2019
Опубликована 05.2019

Rakhmanin Yu.A., Egorova N.A., Mikhailova R.I., Ryzhova I.N., Kamenetskaya D.B., Kochetkova M.G.,
MOLECULAR HYDROGEN: BIOLOGICAL EFFECTS, POSSIBILITIES OF APPLICATION IN HEALTH CARE.
REVIEW.

Centre for Strategic Planning, Russian Ministry of Health, Moscow, 119991, Russian Federation

Hydrogen (H_2) is the lightest and most common element in the universe. In molecular form, (H_2) is a colorless, odorless, tasteless and non-toxic gas. For a long time, hydrogen was considered physiologically inert until its ability to reduce the intensity of the negative effect of oxidative stress was detected. According to modern concepts, oxidative stress affecting cells and tissue to be damaged, aged and causing a number of diseases – cardiovascular, rheumatic, gastrointestinal, neurodegenerative, oncological, metabolic and other. Antioxidants, however, have had limited use in the prevention and treatment of oxidative stress-related diseases due to the high toxicity and low efficacy of many of them. Therefore, it remained necessary to identify effective antioxidants with little-to-no side effects. Since 2007, discovery molecular hydrogen (H_2) to possess selective antioxidant properties, multiple studies have demonstrated H_2 to show beneficial effects in diverse human disease (such as digestive, cardiovascular, central nervous, respiratory, reproductive, immune, endocrine systems diseases, cancer, metabolic syndrome, and aging). H_2 is a specific scavenger of $\bullet OH$, which is a very strong oxidant that reacts with nucleic acids, lipids, and proteins, resulting in DNA fragmentation, lipid peroxidation, and protein inactivation. Fortunately, H_2 does not appear to react with other ROS having normal physiological functions *in vivo*. Due to its mild but effective antioxidant properties, H_2 can reduce oxidative stress and cause numerous effects in cells and tissues, including

anti-apoptosis, anti-inflammatory, anti-allergic and metabolic effects. This review discusses H₂ biological effects, describes effective H₂ delivery approaches and summarizes data on the results and prospects of H₂ applications in the prevention of human diseases and therapy.

Key words: *molecular hydrogen; oxidative stress-related diseases; prevention and therapy.*

For citation: Rakhmanin Yu.A., Egorova N.A., Mikhailova R.I., Ryzhova I.N., Kamenetskaya D.B., Kochetkova M.G. Molecular hydrogen: biological effects, possibilities of application in health care. review. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(4): 359-365. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-4-359-365>

For correspondence: Natalija A. Egorova, MD, Ph.D., DSci., leading researcher of the Environmental health department of the Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, 119121, Russian Federation. E-mail: tussy@list.ru

Information about the author:

Egorova N.A., <http://orcid.org/0000-0001-6751-6149>; Rakhmanin Yu.A., <https://orcid.org/0000-0003-2067-8014>;
Mikhailova R.I., <https://orcid.org/0000-0001-7194-9131>; Ryzhova I.N., <https://orcid.org/0000-0003-0696-5359>;
Kamenetskaya D.B., <https://orcid.org/0000-0002-9050-3757>; Alexeeva A.V., <https://orcid.org/0000-0002-0422-8382>;
Kochetkova M.G., <https://orcid.org/0000-0001-9616-4517>; Iksanova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-3153-8706>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: 15 January 2018

Accepted: 6 February 2019

Published: May 2019

Введение

Водород (H) – самый лёгкий и наиболее распространённый элемент во Вселенной. В молекулярной форме H₂ он представляет собой бесцветный нетоксичный газ без запаха и вкуса [1]. Долгое время водород считался физиологически инертным, пока в 2007 г. не появилось сообщение о том, что водород уменьшает перфузионные нарушения при ишемии головного мозга и способен нейтрализовать высокоактивный кислородный гидроксил радикал (•OH), обладающий выраженным цитотоксическим действием, а также реактивную форму азота пероксинитрит (ONOO–) [2–4].

Образование реактивных форм кислорода (РФК, свободных радикалов) и реактивных форм азота (РФА) в условиях окислительного стресса считается существенным, если не самым главным элементом, провоцирующим развитие многих (более 100) болезней – сердечно-сосудистых, ревматических, гастроинтестинальных, нейродегенеративных, онкологических, метаболических и других [5]. Важную роль играет окислительный стресс и при повреждении тканей, и в процессах старения организма. Практически всегда РФК и РФА образуются в организме человека как побочные продукты окислительного метаболизма, при потреблении кислорода во время дыхания. Способствовать увеличению их концентрации и формированию хронического окислительного стресса могут такие факторы, как курение, злоупотребление алкоголем, ультрафиолетовое и радиоактивное излучение, тяжёлые физические нагрузки, плохая экология, неправильное питание. Если образование РФК и РФА превышает компенсаторные возможности внутренних антиоксидантов (к ним относятся ферменты супероксиддисмутазы, пероксидаза, каталазы), начинаются процессы окислительного повреждения клеточных макромолекул, которые в итоге приводят к нарушениям функционирования клеток, их гибели, и в ряде случаев к развитию различных заболеваний. При воспалении, инфаркте миокарда, ишемическом инсульте, трансплантации органов, операционных кровотечениях развивается острый окислительный стресс [3, 4, 6–11].

Основным внутриклеточным источником свободных радикалов и первой повреждаемой при окислительном стрессе структурой являются митохондрии. В физиоло-

гических условиях небольшие концентрации РФК и РФА постоянно генерируются из-за утечки электронов в электрон-транспортной цепи во внутренней мембране митохондрий. На первой ступени окислительного стресса из кислорода образуется супероксид-анион-радикал (•O₂•), который при участии супероксиддисмутазы превращается в перекись водорода H₂O₂. В свою очередь H₂O₂ генерирует высокоактивный гидроксильный радикал (•OH) через реакции Фентона или Габера–Вейса, катализируемые редокс-металлами Fe²⁺ и Cu⁺. Супероксид радикал может также реагировать с оксидом азота (•NO), образуя пероксинитрит (ONOO–). В норме обычно действует механизм редокс-гомеостаза, поддерживающий тонкий баланс между реактивными формами кислорода и антиоксидантной системой. Избыток РФК нейтрализуются клеточными антиоксидантами [6, 12, 13]. Однако при патологических состояниях чрезмерное образование РФК и РФА ведёт к нарастающему окислительному повреждению митохондриальных мембран, белков и митохондриальной ДНК, дисфункции митохондрий, с которой и связывают развитие многочисленных хронических заболеваний. Высокоактивный гидроксильный радикал – основная причина окислительных повреждений биомолекул как в результате прямых реакций, так и за счёт инициирования цепных свободно-радикальных реакций, при которых продукт одной реакции является катализатором следующей, а количество свободных радикалов в результате лавинообразно возрастает [3–5, 14–18].

Водород как клеточный антиоксидант и регулятор генов

Несмотря на неоднократные подтверждения связи многих заболеваний с окислительными повреждениями клеток и тканей, антиоксиданты имели лишь ограниченное применение в терапевтической практике. Многие клинически тестированные антиоксиданты оказались малоэффективными в предупреждении рака, инфаркта миокарда, атеросклероза и других связанных с окислительным стрессом заболеваний, напротив, они увеличивали смертность и проявляли высокую токсичность, что лимитировало их применение до узких границ терапевтических доз. Поэтому сохранялась необходимость выявления эффективных антиоксидантов со слабо выраженным

побочным действием или вообще не обладающих побочным действием [3, 19–21].

Неоднозначность результатов применения антиоксидантов для борьбы с окислительным стрессом в известной мере обусловлена двойственной ролью окислительного стресса, что было показано в исследованиях по предупреждению реперфузионных повреждений при ишемии миокарда. Большая часть необратимых реперфузионных повреждений миокарда связана с разрушительным действием $\bullet\text{OH}$. В то же время $\bullet\text{O}_2^-$ и H_2O_2 имеют меньшую окислительную способность и, как это ни парадоксально, в малых концентрациях являются важнейшими физиологическими сигнальными компонентами в обеспечении устойчивости организма к окислительному стрессу и регуляции процессов апоптоза, пролиферации и дифференциации клеток. Идеальный антиоксидант должен гасить окислительный стресс, но не вмешиваться в редокс-гомеостаз и, не затрагивая его сигнальные компоненты $\bullet\text{O}_2^-$ и H_2O_2 , эффективно устраняя сильные окислители, особенно гидроксильный радикал $\bullet\text{OH}$. Таким идеальным селективным антиоксидантом многие исследователи считают молекулярный водород H_2 [2, 3, 21, 22].

Водород привлекает к себе пристальное внимание именно необычностью своей антиоксидантной активности. Он специфично, избирательно нейтрализует только агрессивные высокотоксичные $\bullet\text{OH}$ и ONOO^- , которые могут неконтролируемо вступать в реакции с нуклеиновыми кислотами, липидами и белками, вызывая фрагментацию ДНК, перекисное окисление липидов и инактивацию белков. Но с сигнальными РФК и РФА, имеющими нормальное физиологическое значение, водород ведет себя нейтрально и их функционирование не нарушает. Это кардинально отличает водород и выделяет его из общей массы других антиоксидантов, не обладающих избирательностью в отношении разных РФК и РФА. В исследованиях S. Ohta (2011, 2014) было показано, что, значительно снижая уровень $\bullet\text{OH}$ в клетках, водород не влияет на клеточные уровни $\bullet\text{O}_2^-$, H_2O_2 и $\bullet\text{NO}$, поскольку высокая окислительная активность $\bullet\text{OH}$ позволяет гидроксильному радикалу реагировать с инертной молекулой H_2 , в то время как значительно более низкая окислительная активность $\bullet\text{O}_2^-$, H_2O_2 и $\bullet\text{NO}$ для реакций с H_2 недостаточна [2, 3]. Следовательно, водород может уменьшать окислительный стресс и корректировать окислительно-восстановительный статус клеток [23]. Благодаря своим мягким, но действенным антиоксидантным свойствам, водород способен вызывать многочисленные эффекты в клетках и тканях, включая антиапоптоз, противовоспалительный, антиаллергенный и метаболический эффекты [1–4, 21].

Водород может также исправлять нарушения экспрессии генов, вызванные действием РФК и РФА [19, 21, 23]. В некоторых работах последних лет отмечается, что водород не только антиоксидант, связывающий гидроксильный радикал. Его анти-воспалительный эффект при окислительном стрессе связан также с ингибированием про-воспалительных и воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли (ФНО альфа), молекул клеточной адгезии, ядерного фактора каппа В, простогландина E_2 . Так, H_2 способен снижать экспрессию проапоптотических факторов – B-cell lymphoma-2-ассоциированного белка (B-cell lymphoma-2-associated X-protein), каспаз 3, 8 и 12, и активировать антиапоптотические факторы – антиапоптотические белки Bcl 2, Bcl XL [19, 24, 25], H_2 может рассматриваться как молекула – регулятор внутриклеточных сигнальных путей, обеспечивающих координацию биохимических процессов, протекающих в клетках организма [26].

Характеристики молекулярного водорода, имеющие значение для его практического применения в медицине

В отсутствии катализаторов и при температуре тела H_2 ведет себя как инертный газ. При комнатной температуре не реагирует с большинством веществ, включая кислород. Легко воспламеняется при температуре выше 527°C , с воздухом образует взрывоопасную смесь, пределы взрываемости в воздухе – 4–75 объемных %. Может быть растворён в воде до 0,8 mM или 1,6 мг/л (100% насыщение) при атмосферном давлении и комнатной температуре, он быстро проходит через стенки любых стеклянных и пластиковых сосудов, и только алюминиевые контейнеры способны удерживать водород в течение длительного времени. Тем не менее, даже в стеклянных поилках для лабораторных животных во время экспериментальных исследований водород сохранялся довольно долго. Например, если концентрация водорода в H_2 -воде через 1 мин после её приготовления путём электролиза воды была на уровне $301,7 \pm 65,1$ мкг/л, то через 24 ч этот уровень составил $186,3 \pm 55$ мкг/л [27]. После максимального насыщения (0,8 mM) воды H_2 через сутки концентрация водорода в поилках сохранялась на уровне 0,3 mM [8], а в опытах K. Nagata и соавт. (2009) в сходных условиях концентрация водорода оставалась выше 0,4 mM. В стеклянном сосуде H_2 -вода через 1 ч после гидролиза имела концентрацию водорода > 500 мкг/л, а через 24 ч – > 400 мкг/л [28, 29].

Поступающий с H_2 -водой водород быстро покидает организм преимущественно через лёгкие. В исследовании Shimouchi A. и др. (2012) с помощью газовой хроматографии определяли концентрацию H_2 в выдыхаемом воздухе семи взрослых добровольцев после питья воды, обогатённой водородом. После употребления H_2 -воды содержание H_2 в выдыхаемом воздухе быстро увеличивалось до максимального уровня около 36 ppm через 10 мин после того, как вода была выпита, и снижалось в течение 60 мин до исходного уровня. Расчёты показали, что с выдыхаемым воздухом из организма добровольцев удалялось 59% поступившего с водой H_2 . Потери водорода непосредственно из воды составляли не более 3% и примерно 0,1% H_2 терялось через кожу. Около 40% водорода, таким образом, использовалось в организме для связывания гидроксильного радикала [3, 30].

Водород имеет ряд преимуществ как потенциальный антиоксидант. Поскольку H_2 представляет собой газ, он может применяться в медицинской практике разными методами. Он обладает экстраординарными свойствами проникновения и распределения в тканях. Быстро растворяется в физиологических жидкостях и с ними распространяется по организму. Небольшие, нейтрально заряженные молекулы водорода с супернизкой молекулярной массой, в отличие от более крупных молекул других антиоксидантов, могут эффективно достигать клеточных ядер и митохондрий, оказывать защитное действие на ядерную и митохондриальную ДНК, что предполагает профилактическое действие в отношении развития болезней, связанных с образом жизни, рака и процесса старения. В отличие от других антиоксидантов, H_2 легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, проникает через биомембраны и диффундирует в цитозоль [2, 3, 20, 21, 24, 31].

Водород в виде газа нетоксичен даже в высоких концентрациях. Многие годы H_2 без каких-либо осложнений применяется в газовых смесях для глубоководного дайвинга с целью предотвращения у ныряльщиков кессонной болезни, газовой эмболии и азотного наркоза [21, 32, 33].

Не выявлено токсичности и у водородной воды. Например, у крыс, в течение года получавших *ad libitum* питьевую воду с концентрацией водорода 0,4–0,5 мг/л, никаких негативных изменений в организме по сравнению с контрольными животными обнаружено не было. Более того, в группе экспериментальных животных уменьшилась выраженность резорбции костной ткани зубных альвеол [29]. Не было сообщений о каких-либо токсических эффектах H₂-воды в клинических исследованиях [2, 20].

Для подтверждения антиоксидантного действия водорода как в экспериментах на животных, так и в клинических исследованиях, используются различные маркёры окислительного стресса: мизлопероксидаза, малоновый альдегид, 8-гидрокси-дезоксигуанозин (8-OHdG), 8-изопропростогландин F2a и вещества, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, экспрессию которых он способен понижать [19].

Пути поступления водорода в организм

Существует несколько путей поступления водорода в организм [2, 19, 21, 24, 25]:

1. *Ингаляции водорода.* Вдыхание газообразного водорода является простым терапевтическим методом. Для ингаляционного воздействия 1–4% H₂ в смеси с воздухом используют маску, назальную капсулу или вентилятор. Действие водорода при ингаляции быстрое, поэтому этот метод может применяться для купирования острого окислительного стресса, например, при инфаркте миокарда, инсульте головного мозга, трансплантации органов, сепсисе. Но для продолжительного ежедневного введения водорода в организм с профилактическими целями этот метод непригоден.

2. *Употребление для питья воды с растворенным в ней водородом.* Наиболее простой, удобный и эффективный метод введения H₂ в организм. Пригоден для постоянного использования с целью предупреждения развития хронического окислительного стресса из-за различных неблагоприятных воздействий факторов окружающей среды в повседневной жизни.

3. *Внутривенное, внутрибрюшинное, внутритрахеальное введение насыщенного водородом физиологического раствора* позволяет наиболее точно дозировать H₂.

4. Поскольку H₂ может легко проникать *через кожу* и затем распределяться с током крови по всему организму, в терапевтических целях возможно применение тёплых ванн с H₂-водой, т. е. прямой диффузии водорода. Кроме того, насыщенный водородом физиологический раствор может использоваться *в виде глазных капель* для антиоксидантной терапии глазных болезней. Метод перспективен также для реализации в практике консервации донорских органов до трансплантации, поскольку водород оказывает значительное положительное действие на сохранность и последующую приживаемость трансплантатов.

5. У человека отсутствуют ферментные системы эндогенного образования H₂, тем не менее в организме человека происходит спонтанная продукция водорода за счёт ферментации кишечной микрофлорой непереваренных углеводов и последующая его абсорбция в кишечнике. Выделяемый кишечной микрофлорой в количестве 150–12000 мл/день H₂ частично поступает в систему воротной вены и с током крови разносится по организму. Значение образования H₂ в кишечнике остаётся невыясненным до конца. Возможно, какая-то часть образованного микрофлорой водорода расходуется на антиоксидантные функции, а другая часть уходит через лёгкие с выдыхаемым воздухом [19, 34, 35].

Методы получения водородной воды

H₂-вода может быть получена несколькими методами. Это инфузия газообразного H₂ в воду при высоком давлении; электролиз воды с образованием H₂ и последующим насыщением чистой воды полученным при электролизе водородом путём барботирования; электролиз воды в электролизере с катион-обменной мембраной для непосредственного использования насыщенной водородом электролизной воды, а также реакции металлического магния или его гидрида с водой [3, 36, 37].

Водород как средство при терапии и профилактике болезней человека

Интенсивное изучение водорода как антиоксиданта началось с 2007 г. С этого времени было выявлено множество терапевтических и профилактических эффектов водорода, связанных с купированием проявлений окислительного стресса, практически во всех органах как при экспериментальном моделировании заболеваний с использованием лабораторных животных, так и непосредственно в медицинской практике. Если в 2007 г. число публикаций по проблеме благоприятных биологических и лечебных эффектов водорода было меньше 10, то к марту 2017 г. уже превысило 450 [3, 19]. Интерес к проблеме продолжает возрастать. Публикуются как оригинальные статьи с результатами отдельных экспериментов, выполняемых с целью выявления новых сторон биологического действия водорода, так и обзорные работы, в которых обобщаются все известные факты и ставятся вопросы, требующие решения в перспективе.

В 2007 г. японские учёные опубликовали данные исследований, в результате которых стало известно, что молекулярный водород избирательно снижает уровни гидроксильных радикалов *in vitro*, эффективно защищает клетки, но не вступает при этом в реакции с другими реактивными формами кислорода, играющими физиологические роли, и что он проявляет терапевтическую антиоксидантную активность у крыс с окислительным стрессом, вызванным в эксперименте локальной ишемией и реперфузией головного мозга [4]. Публикация произвела ошеломляющее впечатление и подстегнула интерес к действию молекулярного водорода и массовому изучению его терапевтических свойств на экспериментальных моделях различных заболеваний. По данным М. Ichihara и соавт. (2015) за 8 лет, к июлю 2015 г., работа I. Ohsawa и соавт. была процитирована 533 раза(!), а количество оригинальных статей, демонстрирующих эффективность водорода, превысило 300. Большая часть исследований была выполнена в Японии, Китае и США.

Около 2/3 из 321 статей, приведённых в базе данных MEDLINE к моменту 2015 г., содержат результаты изучения действия молекулярного водорода в экспериментах на мышах и крысах, но при этом отмечался и постоянный рост клинических испытаний терапевтических эффектов H₂ при различных заболеваниях человека (от одного в 2008 и 2009 гг. до шести в 2014 и 2015 гг., всего 33 работы). Основные патофизиологические категории, для которых выявлен лечебный эффект водорода, – это болезни, связанные с окислительным стрессом, воспалительные и метаболические заболевания. М. Ichihara и соавт. классифицировали органную патологию и заболевания, распределив их на группы (всего 31 группа), включившие 166 патологических моделей заболеваний, болезней человека, патологий, вызванных лечением, и патофизиологических изменений у растений. Водород оказался эффективным в отношении устранения негативных последствий прак-

тически всех классифицированных патологических состояний центральной нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной, респираторной, мочевыделительной, репродуктивной, сенсорной, иммунной, эндокринной систем, а также при метаболическом синдроме, атеросклерозе, болезнях печени, поджелудочной железы, кожи, глаз, тканевых дисфункциях, сепсисе и раке [2, 3, 35, 38–41]. Это нашло убедительное подтверждение в целом ряде более поздних обзорных публикаций [19–22, 26, 42].

Особое внимание исследователей привлекала возможность водородной терапии церебральных патологий – инсультов, травматических повреждений мозга и дегенеративных заболеваний – болезни Альцгеймера и Паркинсона, последствий неонатальной асфиксии и гипоксии [22, 25, 31, 35, 43]. Подобные неврологические нарушения в настоящее время большей частью неизлечимы, но проведённые исследования указывают на клинический потенциал H_2 в их предупреждении, лечении и более мягком течении [22].

В 2018 г. выполнялись работы, направленные на изучение самых разных сторон биологического действия молекулярного водорода. Опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о положительном влиянии внутрибрюшинного введения насыщенного водородом физиологического раствора на состояние крыс с моделированной невропатической болью [44], а также об уменьшении неблагоприятных изменений поведенческих реакций у потомства мышей-самок с моделированной иммунной активацией при употреблении животными в течение беременности питьевой воды, содержащей молекулярный водород [45]. В экспериментах на мышах показана эффективность H_2 -воды для снятия хронической физической усталости [46] и для предупреждения преждевременных родов, связанных с воспалительным процессом в матке [47]. Установлено, что насыщенный водородом физиологический раствор уменьшал у крыс выраженность повреждений миокарда, вызванных сердечно-лёгочным шунтированием [48].

В отдельных работах рассматривалось антивозрастное действие H_2 . Например, Nishimaki K. и соавт. (2018) показали, что в длительных, 18-месячных экспериментах на трансгенных мышах, пивших H_2 -воду, водород подавлял развитие деменции, связанное с возрастом и окислительным стрессом, и увеличивал среднюю продолжительность жизни животных. В параллельных клинических наблюдениях за добровольцами, средний возраст которых составлял около 74 лет, в течение 1 года употреблявших ежедневно около 320 мл водородной воды с концентрацией H_2 0,6 mM, положительное влияние водорода на мозговую деятельность наблюдали у носителей гена APOE4 – ведущего фактора развития болезни Альцгеймера [8].

Были и более ранние публикации по антивозрастному действию H_2 . По данным Т. Tomofugi, у крыс, получавших H_2 -воду в течение 14 мес, повреждения периодонтальных тканей, связанные со старением, были значительно менее выраженными, чем у контрольных животных [29]. В опытах Naga F. и соавт. молекулярный водород замедлял старение эндотелиальных клеток сосудов *in vitro*, и авторы пришли к выводу о том, что питьё обогащённой водородом воды создаёт возможность для prolongации жизни [49].

Обнадёживающие результаты получены в 2018 г. в итоге клинических исследований действия молекулярного водорода с участием пациентов: применение в течение 8 недель водородных ванн уменьшало кожные проявления у больных псориазом и бляшечным параспориозом [50], а применение для гемодиализа растворов, насыщенных H_2 ,

улучшало прогноз у больных, находящихся на хроническом гемодиализе [51].

Индийский учёный Т. Shamim отметил успехи ряда авторов в изучении возможности применения водородной воды в области стоматологии [27, 52, 53].

Нерешённые вопросы

Исследования биологического действия молекулярного водорода в экспериментах на животных и наблюдениях за состоянием добровольцев, получавших водородную терапию, свидетельствуют о перспективности использования молекулярного водорода для лечения многих острых и хронических заболеваний и состояний, а также для поддержания оптимального уровня здоровья. Но водородная профилактика и терапия заболеваний человека – новая область научных знаний и вполне естественно, что в ней остаются нерешённые вопросы разного плана, в частности, следующие:

1. Во многих работах авторы отмечают факт отсутствия дозовой зависимости в действии молекулярного водорода [2, 19, 35]. С одной стороны, если рассматривать отдельно поступление H_2 с питьевой водой, зависимость доза–ответ проявляется чётко. Например, J. Хуе и др. (2014) наблюдали высокий уровень корреляционной связи таких концентраций H_2 в питьевой воде как 0,07, 0,22 и 0,84 ppm с выраженностью защитного действия водорода против повреждений слизистой желудка белых крыс, вызванных воздействием аспирина и HCl [54]. С другой стороны, при ингаляционном применении 2%-ный водород действовал эффективнее чем 4%-ный водород, снижая выраженность повреждений в эксперименте на крысах с очаговой ишемией головного мозга: эффект ингаляции H_2 не имел положительной корреляции с концентрацией H_2 [4, 36]. Не проявлялась дозовая зависимость и при сопоставлении действия водородной воды и вдыхаемого газообразного водорода. Например, при моделировании болезни Паркинсона питье водородной воды давало более выраженный защитный эффект, чем ингаляция водорода, хотя количество водорода, поступающего с водой, было примерно в 100 раз ниже воздействующего водорода через лёгкие [43]. Свидетельствует не в пользу дозоэффективной зависимости и отмеченное более выраженное защитное действие интермиттирующих ингаляций водорода по сравнению с постоянным воздействием газообразного H_2 при том, что суммарное количество водорода при интермиттирующем поступлении было в 8 раз ниже, чем при постоянной ингаляции 2%-ным H_2 [43].

2. Не ясно, почему эффект водорода проявляется даже при весьма незначительных концентрациях в питьевой воде 0,04–0,08 mM [2].

3. Отмечено недостаточное количество исследований действия молекулярного водорода в условиях клиники, значительно меньшее в сравнении с многочисленностью экспериментов на животных [19, 41]. М. Ichihara и соавт. (2015), суммировав итог 19 клинических испытаний H_2 , 14 из которых выполнено с водородной водой, пришли к выводу о том, что, хотя водород и проявлял статистически достоверное действие у пациентов, эффекты обычно были не столь выраженными, как в опытах с моделированными патологическими процессами на лабораторных животных-грызунах [38]. К аналогичным выводам приходят и другие авторы [25].

4. Неизвестны механизмы перекрёстного взаимодействия антиокислительного, противовоспалительного и антиапоптозного действия водорода, и его регулирующего действия на экспрессию генов [2, 3, 21, 25].

5. Известно, что в организме млекопитающих нет ферментной системы, продуцирующей эндогенный H_2 . Спонтанное образование водорода в организме человека происходит при ферментации непереваренных углеводов резидентной энтеробактериальной микрофлорой [2, 55]. Несмотря на то что в кишечнике образуется до 12 л H_2 в день, поступление с питьевой водой значительно меньших количеств водорода (50 мл) даёт несравнимо больший терапевтический эффект [2, 19, 43]. В известной мере водород, образующийся в кишечнике, ведёт себя как инертный газ [56]. Но в целом в организме человека роль водорода, продуцируемого энтеробактериями, остаётся невыясненной.

6. Не существует пока однозначного объяснения механизма цитопротекторного действия водорода. Необходимы дальнейшие исследования для объяснения сигнального значения молекул водорода и сигнальных путей, включенных в механизм его защитного действия при различных патологических процессах. Нуждаются в изучении молекулярные механизмы и молекулярные мишени экзогенного воздействия малых доз водорода [2, 3, 19, 21, 26, 36, 41, 42].

7. Нет данных о возможном побочном действии водородной терапии; не проводились длительные токсикологические исследования водорода [42].

8. Необходимо определение оптимальных условий экспозиции H_2 , оптимальных действующих концентраций водорода в клетках и тканях организма и его биологической безопасности, особенно при длительном терапевтическом или профилактическом применении [21, 25].

Решение этих вопросов – дело будущего.

Заключение

В настоящее время многие зарубежные исследователи возлагают большие надежды на молекулярный водород как новый эффективный и безопасный антиоксидант для терапии и профилактики патологий, связанных с окислительным стрессом. Никогда ещё использование водорода в медицине не привлекало к себе такого внимания учёных, как в настоящее время, настолько впечатляющими оказались итоги работ последнего десятилетия, обозначившие уникальность его химических, физических, физиологических и терапевтических свойств. Однако сейчас во всей массе информации о терапевтических потенциалах молекулярного водорода весьма сложно обнаружить что-либо конкретное об официально разрешённом практическом применении H_2 в лечебных или профилактических целях и его результатах. Такие сведения удалось найти только для одной страны – Японии, где биологические эффекты молекулярного водорода давно изучаются с пристальным вниманием. По данным Iida A. и соавт. (2016), в Японии сегодня водород лицензирован как пищевая добавка, и водородная вода продается как безопасный питьевой продукт. Для применения в медицинской практике в Японии водород пока не разрешён [24]. Тем не менее, можно ожидать, что продолжающееся изучение биологического действия молекулярного водорода в будущем создаст реальные предпосылки к его научно обоснованному терапевтическому и профилактическому применению, в том числе и в нашей стране, хотя пока эта проблема находится вне поля зрения отечественных специалистов по гигиене и медицине.

Литература

(пп. 1–4, 6–16, 19–56 см. References)

5. Мартусевич А.К., Карузин К.А. Окислительный стресс и его роль в формировании дизадаптации и патологии. *Биорадикалы и Антиоксиданты*. 2015; 2 (2): 5-19.
17. Васенина Е.Е., Левин О.С. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2013 (3-4): 39-46.
18. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. *Лечащий врач*. 2003 (4):70-4.

References

1. Ohta, S. Molecular hydrogen as a novel antioxidant: Overview of the advantages of hydrogen for medical applications. *Methods in Enzymology*, 2015; 555: 289-317.
2. Ohta S. Recent progress toward hydrogen medicine: potential of molecular hydrogen for preventive and therapeutic application. *Current Pharmaceutical Design*. 2011; 17 (22): 2241-52.
3. Ohta S. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 144 (1): 1–11.
4. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K., Watanabe M., Nishimaki K., Yamagata K., et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nature Medicine*. 2007; 13 (6): 688-94.
5. Martusevich A.K., Karuzin K.A. Oxidative stress and its role in the formation of disadaptation and pathology. *Bioradicals and Antioxidants*. 2015; 2 (2): 5-19 (in Russian).
6. Indo H.P., Yen H.C., Nakanishi I., Matsumoto K., Tamura M., Naganano Y., et al. A mitochondrial superoxide theory for oxidative stress diseases and aging. *J Clin Biochem Nutr*. 2015; 56 (1): 1-7. doi: 10.3164/jcbsn.14-42.
7. Andersen K. Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nature Medicine*. 2004; Jul; 10, Suppl: 18-25.
8. Nishimaki K., Asada T., Ohsawa I., Nakajima E., Ikejima C., Yokota T., et al. Effects of molecular hydrogen assessed by an animal model and a randomized clinical study on mild cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2018; 15 (5): 482-92.
9. Maise K. New insights for oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015; Article ID: 875961.
10. Vendemiale G., Grattagliano I., Altomare E. An update on the role of free radicals and antioxidant defense in human disease. *International Journal of Clinical Laboratory Research*. 1999; 29 (2): 49-55.
11. Bonomini F., Rodella L.F. and Rezzani R. Metabolic syndrome, aging and involvement of oxidative stress. *Aging and Disease*. 2015; 6 (2): 109-20.
12. Venditti P., Di Stefano L., Di Meo S. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Mitochondrion*. 2013; 13 (2): 71-82. doi: 10.1016/j.mito.2013.01.008. Epub 2013 Jan 29.
13. Holzerová A., Prokisch H. Mitochondria: much ado about nothing? How dangerous is reactive oxygen species production? *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2015; 63: 16–20.
14. Turrens J.F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *Journal of Physiology*. 2003; 552 (Pt 2): 335-44.
15. Lipinski B. Hydroxyl radical and its scavengers in health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2011; Article ID: 809696.
16. Nicolson G.L. Mitochondrial dysfunction and chronic disease: treatment with natural supplements. *Alternative Therapies for Health and Medicine*. 2013; 20 (Suppl 1): 18-25.
17. Vasenina E.E., Levin O.S. Oxidizing stress in patogeneza of neurodegenerate diseases: possibilities of therapy. *Sovremennaya Terapiya v Psikiatrii i Nevrologii (Modern Therapy in Psychiatry and Neurology)*. 2013; (3-4): 39-46 (in Russian)
18. Golikov A.P., Boitsov S.A., Mikhin V.P., Polumiskov V.Yu. Free radical oxidation and cardiovascular pathology: correction with antioxidants. *Lechashchii Vrach*. 2003; (4): 70-4 (in Russian).
19. Ge L., Yang M., Yang N.N., Yin X.X., Song W.G. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget*. 2017; 8 (60): 102653–73. doi: 10.18632/oncotarget.21130 PMID: PMC5731988 PMID: 29254278.

20. Huang L. Molecular hydrogen: a therapeutic antioxidant and beyond. *Med Gas Res.* 2016; 6 (4): 219-22. doi: 10.4103/2045-9912.196904. eCollection 2016 Oct-Dec.
21. Nicolson G.L., de Mattos G.F., Settineri R., Costa C., Ellithorpe R., Rosenblatt S., La Valle J., Jimenez A. and Ohta S. Clinical effects of hydrogen administration: from animal and human diseases to exercise medicine. *International Journal of Clinical Medicine.* 2016; 7(1): 32-76. <http://dx.doi.org/10.4236/ijcm.2016.71005>
22. Iketani M., Ohsawa I. Molecular hydrogen as a neuroprotective agent. *Curr Neuropharmacol.* 2017; 15 (2): 324-31.
23. Schieber M., Chandel N.S. ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Curr Biol.* 2014; 24 (10): R453-62. doi: 10.1016/j.cub.2014.03.034.
24. Iida A., Nosaka N., Yumoto T., Knaup E., Naito H., Nishiyama C., et al. The clinical application of hydrogen as a medical treatment. *Acta Med Okayama.* 2016; 70 (5): 331-337.
25. Liu C.L., Zhang K., Chen G. Hydrogen therapy: from mechanism to cerebral diseases. *Med Gas Res.* 2016; 6 (1): 48-54. eCollection 2016 Mar.
26. Li H.M., Shen L, Ge J.W., Zhang R.F. The transfer of hydrogen from inert gas to therapeutic gas. *Med Gas Res.* 2018; 7 (4): 265-72. doi: 10.4103/2045-9912.222451. eCollection 2017 Oct-Dec.
27. Yoneda T., Tomofuji T., Kunitomo M., Ekuni D., Irie K., Azuma T., et al. Preventive effects of drinking hydrogen-rich water on gingival oxidative stress and alveolar bone resorption in rats fed a high-fat diet. *Nutrients.* 2017; 9 (1). pii: E64. doi: 10.3390/nu9010064.
28. Nagata K., Nakashima-Kamimura N., Mikami T., Ohsawa I., Ohta S. Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34 (2): 501-8. doi: 10.1038/npp.2008.95. Epub 2008 Jun 18.
29. Tomofuji T., Kawabata Y., Kasuyama, K., Endo Y., Yoneda T., Yamane M., et al. Effects of hydrogen rich water on aging periodontal tissue in rats. *Scientific Reports.* 2014; 4, Article 5534. <http://dx.doi.org/10.1038/srep05534>
30. Shimouchi A., Nose K., Shirai M., Kondo T. Estimation of molecular hydrogen consumption in the human whole body after the ingestion of hydrogen-rich water. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 737: 245-50. doi: 10.1007/978-1-4614-1566-4_36.
31. Dohi K., Satoh K., Miyamoto K., Momma S., Fukuda K., Higuchi R., et al. Molecular hydrogen in the treatment of acute and chronic neurological conditions: mechanisms of protection and routes of administration. *J Clin Biochem Nutr.* 2017; 61 (1): 1-5. doi: 10.3164/jcbs.16-87. Epub 2017 Jun 15.
32. Fontanari P., Badier M., Guillot C., Tomei C., Burnet H., Gardette B., et al. Changes in maximal performance in inspiratory and skeletal muscles during and after the 7.1-MPa Hydra 10 record human dive. *European Journal of Applied Physiology.* 2000; 81 (4): 325-328. <http://dx.doi.org/10.1007/s004210050050>
33. Abraini J.H., Gardette-Chauffour M.C., Martinez E., Rostain J.C., Lemaire C. Psychophysiological reactions in humans during an open sea dive to 500 m with a hydrogen-helium-oxygen mixture. *Journal of Applied Physiology.* 1994; 76 (3): 1113-8.
34. Christl S.U., Murgatroyd P.R., Gibson G.R., Cummings J.H. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology.* 1992; 102 (4 Pt 1): 1269-77.
35. Ohno K, Ito M, Ichihara M, Ito M. Molecular Hydrogen as an Emerging Therapeutic Medical Gas for Neurodegenerative and Other Diseases. *Hindawi Publishing Corporation Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2012; Article ID 353152, 11 pages doi:10.1155/2012/353152
36. Zheng X.F., Sun H.J., Xia Z.F. Hydrogen resuscitation, a new cytoprotective approach. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2011; 38 (3): 155-63.
37. Yanagihara T., Arai K., Miyamae K., Sato B., Shudo T., Yamada M., Aoyama M. Electrolyzed hydrogen-saturated water for drinking use elicits an antioxidative effect: a feeding test with rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2005; 69 (10): 1985-7.
38. Ichihara M., Sobue S., Ito M., Ito M., Hirayama M., Ohno K. Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen - comprehensive review of 321 original articles. *Med Gas Res.* 2015; 5: 12. doi: 10.1186/s13618-015-0035-1. eCollection 2015.
39. Ohsawa I., Nishimaki K., Yamagata K., Ishikawa M., Ohta S. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 377 (4): 1195-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.10.156. Epub 2008 Nov 6.
40. Zhang Y., Zhu D. Molecular hydrogen therapy ameliorates organ damage induced by sepsis. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016: 5806057. doi: 10.1155/2016/5806057. Epub 2016 Jun 20.
41. Shen M., Zhang H., Yu C., Wang F., Sun X. A review of experimental studies of hydrogen as a new therapeutic agent in emergency and critical care medicine. *Med Gas Res.* 2014; 4: 17. doi: 10.1186/2045-9912-4-17. eCollection 2014.
42. Zhang Y., Tan S., Xu J., Wang T. Hydrogen therapy in cardiovascular and metabolic diseases: from bench to bedside. *Cell Physiol Biochem.* 2018; 47 (1): 1-10. doi: 10.1159/000489737. Epub 2018 May 9.
43. Ito M., Hirayama M., Yamai K., Goto S., Ito M., Ichihara M., Ohno K. Drinking hydrogen water and intermittent hydrogen gas exposure, but not lactulose or continuous hydrogen gas exposure, prevent 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease in rats. *Med. Gas Res.* 2012; 2 (1): 15.
44. Wang H., Huo X., Chen H., Li B., Liu J., Ma W., et al. Hydrogen-rich saline activated autophagy via HIF-1 α pathways in neuropathic pain model. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 4670834. doi: 10.1155/2018/4670834. eCollection 2018.
45. Imai K., Kotani T., Tsuda H., Nakano T., Ushida T., Iwase A., et al. Administration of molecular hydrogen during pregnancy improves behavioral abnormalities of offspring in a maternal immune activation model. *Sci Rep.* 2018; 15; 8 (1): 9221. doi: 10.1038/s41598-018-27626-4.
46. Ara J., Fadrique A., Ahmed M.F., Bajgai J., Sajo M.E.J., Lee S.P., et al. Hydrogen water drinking exerts antifatigue effects in chronic forced swimming mice via antioxidative and anti-inflammatory activities. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:2571269. doi: 10.1155/2018/2571269. eCollection 2018.
47. Nakano T., Kotani T., Imai K., Iitani Y., Ushida T., Tsuda H., et al. Effect of molecular hydrogen on uterine inflammation during preterm labour. *Biomed Rep.* 2018; 8 (5): 454-460. doi: 10.3892/br.2018.1082. Epub 2018 Mar 27.
48. Chen K., Sun Y., Diao Y., Zhang T., Dong W. Hydrogen-rich solution attenuates myocardial injury caused by cardiopulmonary bypass in rats via the Janus-activated kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway. *Oncol Lett.* 2018; 16 (1): 167-78. doi: 10.3892/ol.2018.8639. Epub 2018 May 4.
49. Hara F., Tatebe J., Watanabe I., Yamazaki J., Ikeda T., Morita T. Molecular hydrogen alleviates cellular senescence in endothelial cells. *Circ J.* 2016; 80 (9): 2037-46. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0227. Epub 2016 Jul 29.
50. Zhu Q., Wu Y., Li Y., Chen Z., Wang L., Xiong H., et al. Positive effects of hydrogen-water bathing in patients of psoriasis and parapsoriasis en plaques. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 8051. doi: 10.1038/s41598-018-26388-3.
51. Nakayama M., Itami N., Suzuki H., Hamada H., Yamamoto R., Tsunoda K., et al. Novel haemodialysis (HD) treatment employing molecular hydrogen (H₂)-enriched dialysis solution improves prognosis of chronic dialysis patients: A prospective observational study. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 254. doi: 10.1038/s41598-017-18537-x.
52. Shamim T. Hydrogen rich water in oral pathology: an update. *Med Gas Res.* 2018; 8 (1): 34. doi: 10.4103/2045-9912.229602. eCollection 2018 Jan-Mar.
53. Xiao L., Miwa N. Hydrogen-rich water achieves cytoprotection from oxidative stress injury in human gingival fibroblasts in culture or 3D-tissue equivalents, and wound-healing promotion, together with ROS-scavenging and relief from glutathione diminishment. *Hum Cell.* 2016; 30 (2): 72-87. doi: 10.1007/s13577-016-0150-x. Epub 2016 Nov 1.
54. Xue J., Shang G., Tanaka Y., Saihara Y., Hou L., Velasquez N., et al. Dose-dependent inhibition of gastric injury by hydrogen in alkaline electrolyzed drinking water. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14:81. doi: 10.1186/1472-6882-14-81.
55. Hayashida K., Sano M., Ohsawa I., Shinmura K., Tamaki K., Kimura K., et al. Inhalation of hydrogen gas reduces infarct size in the rat model of myocardial ischemia-reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 373 (1): 30-5. doi: 10.1016/j.bbrc.2008.05.165. Epub 2008 Jun 9.
56. Ostojic S.M., Vojvodic-Ostojic A. Is melanin a source of bioactive molecular hydrogen? *Pharmacol Res.* 2016; 103: 177-9. doi: 10.1016/j.phrs.2015.12.002. Epub 2015 Dec 3.