

АНТИОКСИДАНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА

Рабковская Е.М., Победимова В.Д., Черненко Д.К., Зинчук В.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Республика Беларусь*

В последние годы медицинские газы привлекают большое внимание специалистов в области биомедицины. При этом спектр газов, для которых были обнаружены биологические эффекты и наблюдался положительный эффект, достаточно широк и продолжает увеличиваться. С недавнего времени молекулярный водород (H_2), обладающий уникальными свойствами, занял особое место в терапии с использованием медицинских газов [9].

Интерес к использованию молекулярного водорода для лечения заболеваний возрос с тех пор, как в 2007 году были продемонстрированы его антиоксидантные свойства. Исследование показало, что вдыхание газообразного водорода значительно уменьшает повреждения головного мозга у крыс после ишемии-реперфузии [6]. Антиоксидантная активность молекулярного водорода лежит в основе его профилактического и терапевтического действия. Было показано, что H_2 оказывает благотворное воздействие при различных патологических состояниях, связанных с свободными радикалами и окислительным стрессом [13].

Молекулярный водород снижает окислительный стресс, не нарушая окислительно-восстановительного равновесия [1]. Многие антиоксиданты, включая витамины, могут проникать в цитоплазму, но не в митохондрии. Показано, что водород может быстро распределяться в цитозоле и органеллах, а также проникать в митохондрии и ядро без побочных эффектов [15]. Доказано, что молекулярный водород избирательно противодействует вредным активным формам кислорода, таким как гидроксильный радикал, может поддерживать гомеостаз тканей и может быть более полезным с клинической точки зрения, чем сильные антиоксиданты, которые нейтрализуют как полезные, так и вредные виды активных форм кислорода [6]. Обнаружено, что различные дозы молекулярного водорода снижают биомаркеры окислительного стресса, такие как малоновый диальдегид, 8-гидрокси-2'-дезоксигенозин, миелопероксидазу и 4-гидроксиноненал.

Данный фактор может накапливаться в липидной фазе больше, чем в водной фазе, особенно в области ненасыщенных липидов, которая является основным местом проведения первичных свободнорадикальных цепных реакций [14]. Следовательно, H_2 может иметь преимущество в подавлении этих реакций. По сравнению с гидроксил-радикалом, период полураспада пероксинитрита более длительный, что повышает вероятность реакции с H_2 в месте поражения.

Водород снижает окислительный стресс не только напрямую, но и косвенно, индуцируя антиоксидантные системы, включая гем-оксигеназу-1, супероксиддисмутазу, каталазу и миелопероксидазу. Он смягчает

окислительное повреждение, способствуя повышению регуляции активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы и увеличивая соотношение восстановленного/окисленного глутатиона [10].

Также было показано, что воздействие среды, богатой H_2 , уменьшает повреждение эпителиальных клеток легких в клеточных линиях человека (вызванное облучением) за счет снижения образования активных форм кислорода [7]. Дополнительным механизмом реализации антиоксидантного действия водорода является воздействие на сигнальную регулирующую киназу-1 и регуляторный путь митогенактивируемой протеинкиназы, которые опосредуют антиоксидантную активность соединения и его антиапоптотические свойства. Стимуляция этих каскадов приводит к ингибированию экспрессии NADPH-оксидазы и, как следствие, снижению скорости свободного образования радикалов. Сочетание этих эффектов позволяет охарактеризовать H_2 как универсальный антиоксидант широкого спектра действия [2].

Антиоксидантный потенциал и физиологические преимущества молекулярного водорода сохраняются и после выведения из организма, особенно в более низких концентрациях. Это свидетельствует о том, что данный процесс включает в себя регулирование антиоксидантных сигналов, а не удаление свободных радикалов. Водород может предотвращать гибель клеток, предотвращая аберрантное окисление фосфолипидов и перекисное окисление липидов, а также ограничивает повышение проницаемости клеточных мембран, что является еще одним важным механизмом антиоксидантного действия H_2 [7].

Модельные исследования и клинические испытания показали, что молекулярный водород обладает не только антиоксидантным действием, но также противовоспалительным и антиапоптотическим [15]. Некоторые исследования показали, что водород может подавлять аутофагию [4], в то время как другие продемонстрировали, что он вызывает аутофагию [8].

Терапия H_2 может быть новым и эффективным методом лечения хронической обструктивной болезни легких. В экспериментах на животных насыщенный водородом физиологический раствор значительно уменьшал воздействие сигаретного дыма, вызывающее хроническую обструктивную болезнь легких, уменьшал ремоделирование мелких дыхательных путей и гиперплазию бокаловидных клеток в эпителии трахеи, а также уменьшал количество воспалительных клеток в жидкости для бронхоальвеолярного лаважа [5]. Кроме того, лечение водой, насыщенной водородом, восстановило статическую эластичность легких, снизило уровни окислительных повреждений ДНК и маркеров старения, а также уменьшило эмфизему.

В экспериментальной модели поллиноза было показано, что воздействие водного раствора молекулярного водорода приводило к снижению количества дегранулирующих форм тучных клеток, а также уменьшению их общего количества на 5–30 % в группах с различными комбинациями аллергенов и химических веществ [17]. Wen-Wen Dong et al. (2017), в своих исследованиях продемонстрировали, что обогащенный водородом физиологический раствор перспективен в качестве полезного вспомогательного средства для лечения

пациентов с легочным фиброзом. Xu et al. (2013), установили, что обработка богатым водородом физиологическим раствором уменьшает фиброз почек и инфильтрацию макрофагов, индуцированную односторонней обструкцией мочеточника у крыс. В исследованиях Xiao et al. (2013) сообщалось, что вода, насыщенная H_2 , уменьшает ремоделирование дыхательных путей и гиперсекрецию слизи дыхательных путей за счет уменьшения активации NF- κ B у мышей, страдающих астмой. Было показано, что H_2 улучшает метаболизм липидов и глюкозы у пациентов с легким сахарным диабетом 2 типа или нарушенной толерантностью к глюкозе. Повышенная экспрессия и активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы наблюдались у крыс, получавших внутривенное введение водорода, при нервно-паралитической интоксикации, гипертензии и повреждении почек [12]. Cui Y. et al., установили, что водород оказывает защитное действие против кардиомиопатии, вызванной сепсисом.

В исследованиях, проведенных Guo Y. et al., было показано, что 3-4-й % молекулярный водород не нарушает физиологический ангиогенез сетчатки и ослабляет неоваскуляризацию и нейроглиальную дисфункцию у мышей с кислородно-индуцированной ретинопатией. Данный фактор играет защитную роль в регенерации сосудов, способствуя активации Nrf2 и подавляя индуцированный Dll4 сигнальный путь Notch.

Кроме того, молекулярный водород уменьшает интерстициальный фиброз в сердце. В модели повреждения сердца, вызванном перегрузкой давлением, Cahill-Smith S. and Li J. M. (2014) продемонстрировали, что H_2 подавляет передачу сигналов TGF- β 1, эффективно предотвращая сердечную недостаточность. Более того, H_2 ингибировал p53-опосредованный апоптоз и замедлял прогрессирование хронической сердечной недостаточности. Потребление воды, насыщенной молекулярным водородом, снижало концентрацию окисленных липопротеидов низкой плотности и свободных жирных кислот в сыворотке крови, а также улучшало функцию липопротеидов высокой плотности и метаболизм глюкозы [3].

Вдыхание H_2 приводит к улучшению функционального состояния эритроцитов, что сопровождается более благоприятным течением раннего послеоперационного периода. Снижение процессов липопероксидации под действием H_2 может быть важным фактором, определяющим повышение стабильности мембран эритроцитов и улучшение их агрегационных свойств [16]. Дерюгина А.В. утверждает, что ингаляции 2%-х H_2 проводили к снижению окислительного стресса и улучшению метаболизма эритроцитов, что способствовало улучшению микроциркуляции. В метаболических процессах эритроцитов под действием молекулярного водорода происходит увеличение концентрации АТФ, что свидетельствует об улучшении метаболизма эритроцитов и, вероятно, связано с восстановлением окислительно-восстановительных процессов, снижением промежуточных метаболических продукты, включая молочную кислоту, и уменьшение ацидоза в клетках. Предполагается, что H_2 является регуляторной молекулой, участвующей во многих клеточных функциях, как внутриклеточных, так и, возможно, менее

известных, внеклеточных функциях. Например, повышение уровня катехоламинов в плазме крови связано с повышенной агрегацией эритроцитов вследствие активации адренорецепторов эритроцитов. Предполагается, что H₂ приводит к снижению реакции на стресс и уровня катехоламинов, что приводит к снижению агрегации эритроцитов [11].

Окислительный стресс играет решающую роль в развитии возрастных заболеваний. Молекулярный водород действует как антиоксидант и противовоспалительное средство для лечения ряда заболеваний, связанных с окислительным стрессом и старением, включая болезни Альцгеймера, Паркинсона, рак и остеопороз.

Многие клинически протестированные антиоксиданты продемонстрировали высокую токсичность, что ограничивает их использование в узком диапазоне терапевтических доз и обуславливает неэффективность профилактики заболеваний, связанных с окислительным стрессом [12]. Молекулярный водород как антиоксидант не обладает такой токсичностью, что является его значительным преимуществом.

Таким образом, молекулярный водород обладает широким спектром физиологической активности и преимущественно характеризуется антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами. Используя различные методические подходы воздействия молекулярного водорода на биологические объекты, можно более полно понять кислородзависимые аспекты его действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antioxidants as precision weapons in war against cancer chemotherapy induced toxicity—Exploring the armoury of obscurity / K. Singh [et al.] // Saudi Pharm. J. – 2018. – Vol. 26. – P. 177–190.
2. Effective mRNA pulmonary delivery by dry powder formulation of PEGylated synthetic KL4 peptide / Y. Qiu [et al.] // J. Control. Release. – 2019. – Vol. 314. – P. 102–115.
3. Hydrogen activates ATP-binding cassette transporter A1-dependent efflux ex vivo and improves high-density lipoprotein function in patients with hypercholesterolemia: a double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial / G. Song [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2015. – Vol. 100, № 7. – P. 2724–2733.
4. Hydrogen Gas Attenuates Myocardial Ischemia Reperfusion Injury Independent of Postconditioning in Rats by Attenuating Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Autophagy / Y. Gao [et al.] // Cell. Physiol. Biochem. – 2017. – Vol. – P. 1503–1514.
5. Hydrogen gas inhalation protects against cigarette smoke-induced COPD development in mice / W. Lu [et al.] // Journal of Thoracic Disease. – 2018. – Vol. 10, № 6. – P. 3232–3243.
6. Hydrogen Therapy and Its Future Prospects for Ameliorating COVID-19: Clinical Applications, Efficacy, and Modality / I. Perveen I. [et al.] // Biomedicines. – 2023. – Vol. 7, № 11. – 1892 p.

7. Hydrogen therapy as a potential therapeutic intervention in heart disease: from the past evidence to future application / K. Saengsin [et al.] // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2023. – Vol. 6, № 80. – 174 p.
8. Hydrogen-rich saline mediates neuroprotection through the regulation of endoplasmic reticulum stress and autophagy under hypoxia-ischemia neonatal brain injury in mice / X. Bai [et al.] // Brain Res. – 2016. – 410–417.
9. Johnsen, H.M. Molecular Hydrogen Therapy – A Review on Clinical Studies and Outcomes / H. M. Johnsen, M. Hiorth, J. Klaveness // Molecules. – 2023. – Vol. 23, № 28. – 7785 p.
10. Molecular and Cellular Mechanisms Associated with Effects of Molecular Hydrogen in Cardiovascular and Central Nervous Systems / M. Barancik [et al.] // Antioxidants (Basel). – 2020. – Vol. 9, № 12. – 1281 p.
11. Molecular hydrogen exposure improves functional state of red blood cells in the early postoperative period: a randomized clinical study / A. V. Deryugina [et al.] // Med Gas Res. – 2023. – Vol. 2, № 13. – P. 59–66.
12. Molecular Hydrogen: From Molecular Effects to Stem Cells Management and Tissue Regeneration / M. Y. Artamonov [et al.] // Antioxidants. – 2023. – Vol. 3, № 12. – P. 636.
13. Oxidative stress and pathways of molecular hydrogen effects in medicine / J. Slezak [et al.] // Current Pharmaceutical Design. – 2021. – Vol. 27, № 5. – P. 610–625.
14. Preventive and therapeutic application of molecular hydrogen in situations with excessive production of free radicals / B. Slezák [et al.] // Physiological Research. – 2016. – Vol. 65, № 1. – P. 11–S28.
15. Tao, G. Molecular hydrogen: current knowledge on mechanism in alleviating free radical damage and diseases / G. Tao, G. Song, S. Qin // Acta Biochimica et Biophysica Sinica. – 2019. – Vol. 12, № 51. – P. 1189–1197.
16. Данилова, Д. А. Действие молекулярного водорода на функциональные показатели эритроцитов и окислительные свойства крови крыс с моделированной сердечной недостаточностью / Д. А. Данилова, А. А. Скокова, А. В. Дерюгина // Биорадикалы и Антиоксиданты. – 2021. – Т. 8, № 2. – С. 28–29.
17. Красникова, А. А. Влияние водного раствора молекулярного водорода на тучные клетки в экспериментальной модели поллиноза / А. А. Красникова, Н. Ю. Самодурова // Биотех-2024: Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (16-19 апреля 2024 года). – СПб.: ПОЛИТЕХ-ПРЕСС, 2024. – 201 с.