МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ВОДОРОД: АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА И МОДУЛЯЦИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ КАСКАДОВ

Рабковская Е. М., Гросс Е. П., Сацута П. П., Ромейко Т. И., Фираго М. Э.

Гродненский государственный медицинский университет
Гродно, Беларусь

Окислительный стресс, обусловленный избыточным образованием активных форм кислорода, играет ключевую роль в развитии таких заболеваний, как сахарный диабет, атеросклероз и болезнь Альцгеймера, индуцируя воспалительную инфильтрацию, активацию протеаз и повреждение тканей. Эффективным инструментом коррекции этих нарушений может служить молекулярный водород. Интерес к нему возрос после публикации Osawa и соавторов, установивших избирательность антиоксидантного действия водорода, которое заключается в его способности взаимодействовать преимущественно с наиболее активными гидроксильными радикалами, такими как •OH и $ONOO^-$, образование которых происходит в условиях избытка менее активных форм кислорода (АФК), включая пероксид водорода, тогда как другие АФК, выступающие в роли сигнальных молекул, не подвергаются воздействию [1, с. 688, 2].

С тех пор водород активно изучается в контексте трансплантологии, неврологии и терапии преклинических состояний. Водород реализует свои защитные эффекты не только за счет прямого взаимодействия с радикалами, но и косвенно, воздействуя на антиоксидантную систему. Установлено, что под его влиянием возрастает активность эндогенных антиоксидантных ферментов, включая супероксиддисмутазу, каталазу, глутатионпероксидазу и гемоксигеназу-1, что обеспечивает более эффективное устранение повреждающих агентов и предупреждает развитие окислительного повреждения клеток [3, с. 1401].

В норме клеточный гомеостаз поддерживается координированным взаимодействием множества сигнальных систем. Однако избыток АФК вызывает аномальную активацию ряда сигнальных путей, провоцируя воспаление и апоптоз. Молекулярный водород способен ингибировать эти негативные последствия посредством регуляции нескольких ключевых сигнальных систем. Одной из них является каскад Keap1-Nrf2, отвечающий за индукцию эндогенных антиоксидантных ферментов, другой – транскрипционный фактор NF-κB, ассоциированный с регуляцией воспалительных процессов [4].

Репозиторий ГрГМУ

Система Keap1-Nrf2 рассматривается как фундаментальный механизм антиоксидантной защиты. Itoh и соавторы обнаружили, что в основе её работы лежит ингибирующее действие белка Keap1, который связывает Nrf2 и способствует его деградации протеасомой, препятствуя ядерной транслокации фактора транскрипции. Водород напрямую связывается с Keap1, ингибируя его взаимодействие с Nrf2, что высвобождает Nrf2 и запускает каскад антиоксидантных реакций через активацию генов, содержащих антиоксидантный ответный элемент [4].

В экспериментах на модели клеток нейробластомы SH-SY5Y обработка водородом стимулировала продукцию митохондриального супероксида, что сопровождалось ядерной транслокацией Nrf2 и индукцией антиоксидантных ферментов, что свидетельствует об ослаблении митохондриального окислительного стресса за счёт активации Nrf2. В другом исследовании вода, насыщенная водородом, снижала уровень Keap1 и повышала экспрессию HO-1 и NQO-1, восстанавливая редокс-баланс при цитотоксическом воздействии на почки. На модели дефицитных по Nrf2 мышей было продемонстрировано, что утрата данного фактора существенно ослабляет протективный эффект водорода в лёгочной ткани. Клиническая значимость пути Keap1/Nrf2 подтверждена при атеросклерозе, ишемии-реперфузии миокарда, гипероксическом повреждении лёгких и нефропатиях [5].

Параллельно с Nrf2, водород модулирует активность транскрипционного фактора NF-κB, который локализован в цитоплазме и участвует в регуляции иммунного ответа, реакций на повреждение и стресс, клеточной дифференцировки, апоптоза, а также в подавлении опухолевого роста. При токсическом поражении печени ингаляция водорода уменьшала выраженность окислительного стресса и воспаления путём ингибирования каскада TLR-4/NF-κB, что сопровождалось улучшением состава микробиоты и укреплением кишечного барьера [3, с. 1403]. В экспериментах на крысах с инъекцией β-амилоида водород снижал активность ядерного NF-κB и JNK, что сопровождалось снижением уровня провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF-α, IL-1β) и улучшением когнитивных функций. На модели диабетических крыс с ишемией мозга водород ослаблял постинсультное воспаление через ингибирование фосфорилирования NF-κB в рамках сигнального пути TLR4/NF-κB, способствуя улучшению неврологических функций и выживаемости [6, с. 96]. При ХОБЛ, индуцированной табачным дымом, ингаляция водорода ингибирует пути ERK1/2 и NF-κB, тормозя воспалительную деструкцию лёгочной ткани и прогрессирование патологии [3, с. 1404].

Помимо NF-κB, в регуляции воспаления и апоптоза задействован сигнальный путь MAPK, представленный киназами p38, JNK и ERK, который выступает связующим звеном между внеклеточными сигналами и внутриклеточными ответами, контролируя рост, дифференцировку и гибель клеток. В активированных макрофагах p38-MAPK индуцирует продукцию

Репозиторий ГрГМУ

провоспалительных цитокинов, включая TNF-α, что обосновывает её рассмотрение как мишени для противовоспалительной терапии. На модели ишемии мозга у новорождённых мышей водород активирует путь MAPK/HO-1, подавляя апоптоз нейронов. При ишемически-реперфузионном повреждении H_2 снижает выраженность воспаления и оксидативного стресса, одновременно стимулируя аутофагию, что также ослабляет стресс эндоплазматического ретикулума и уменьшает органные повреждения [2]. В свою очередь, каскад JNK опосредует воспалительные и апоптотические реакции: при активации TBHP фосфорилирование c-Jun ведёт к угнетению синтеза протеогликанов и повышению продукции MMP-13. Водород противодействует этим процессам, снижая уровень MMP-13 и восстанавливая экспрессию коллагена II типа [7, с. 1396].

Фундаментальное значение пути PI3K/Akt обусловлено его ролью в передаче сигналов, контролирующих деление, апоптоз и жизнеспособность клеток. Ряд работ подтверждает вовлечение этого пути в реализацию защитных эффектов водорода. Ке и соавторы на модели гипоксически-ишемического поражения мозга у новорождённых мышей установили, что водород смягчает неврологические нарушения и подавляет гибель нейронов через Akt, при этом снижение фагоцитарной активности также опосредовано данным каскадом. В исследовании на кишечной ткани выявлено, что водород-насыщенный раствор угнетает экспрессию miR-199a-3p, оказывая антиапоптотическое действие через путь IGF-1/PI3K/Akt/mTOR при ишемически-реперфузионном повреждении. На модели кардиопульмонального шунтирования у крыс водород-обогащённый раствор ослаблял повреждение мозговой ткани и тормозил апоптоз эндотелиоцитов через путь PI3K/Akt/GSK-3β [3, с. 1404].

Таким образом, молекулярный водород проявляет многогранное цитопротективное действие, которое не ограничивается прямой нейтрализацией свободных радикалов. Он модулирует активность ключевых сигнальных систем – Keap1/Nrf2, NF-κB, MAPK и PI3K/Akt. Взаимодействие этих путей формирует сложную регуляторную сеть, обеспечивающую комплексную защиту тканей при окислительном стрессе, что открывает новые перспективы для терапевтического применения водорода при различных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hydrogen Acts as a Therapeutic Antioxidant by Selectively Reducing Cytotoxic Oxygen Radicals / I. Ohsawa, M. Ishikawa, K. Takahashi [et al.] // Nature Medicine. – 2007. – Vol. 13, № 6. – P. 688-694.

2. Kura, B. The Protective Role of Molecular Hydrogen in Ischemia/Reperfusion Injury / B. Kura, J. Slezak // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 14. – Art. 7884.

3. The Molecular Biological Mechanism of Hydrogen Therapy and Its Application in Spinal Cord Injury / Q. Hu, Y. X. Li, Z. C. Lin [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. – 2024. – Vol. 18. – P. 1399-1414.

Репозиторий ГрГМУ

4. Molecular Hydrogen Mechanism against Oxidative Stress and Application in Periodontitis: A Review / J. X. Ying, K. Zhang, Y. W. Huang [et al.] // Medicine. – 2025. – Vol. 104, №10. – Art. 41800.

5. Hydrogen: A Rising Star in Gas Medicine as a Mitochondria-T argeting Nutrient via Activating Keap1-Nrf2 Antioxidant System / D. Cheng, J. Long, L. Zhao [et al.] // Antioxidants. – 2023. – Vol. 12, № 12. – Art. 2062.

6. Molecular Hydrogen Mediates Neurorestorative Effects After Stroke in Diabetic Rats: the TLR4/NF-κB Inflammatory Pathway / W. Ch. Yang, T. T. Li, Q. Wan [et al.] // Journal of Neuroimmune Pharmacology. – 2023. – Vol. 18. – P. 90-99.

7. Hydrogen (H_2) Alleviates Osteoarthritis by Inhibiting Apoptosis and Inflammation via the JNK Signaling Pathway / H. W. Lu, W. Wang, X. D. Kang [et al.] // Journal of Inflammation Research. – 2021. – Vol. 14. – P. 1387-1402.

ПЕРИОДИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕФЛЕКТОРНОЙ ВОЗБУДИМОСТИ СТЕНКИ МАТКИ КРЫС В ДИНАМИКЕ ЭСТРАЛЬНОГО ЦИКЛА

Раткин А. А., Руткевич С. А.

Белорусский государственный университет
Минск, Беларусь

Введение. Небеременная матка сохраняет сократительную активность, которая после овуляции направлена на транспортировку гамет, а во время менструаций способствует отторжению эндометрия. Циклическое изменение гормонального фона способствует изменению чувствительности миометрия к различным влияниям в каждую фазу полового цикла. До 80% женщин репродуктивного возраста сталкивается с развитием альгодисменореи – патологического состояния, которое сопровождается интенсивным болевым синдромом, развитием гипо- и гипертермии, тошноты и рвоты, а также других состояний, снижающих качество жизни и препятствующих нормальной работоспособности [1]. Прямая регуляция сокращения гладкомышечных клеток матки осуществляется через их электрическую активность, поэтому ее оценка с помощью электрофизиологических методов позволяет судить о сократительной способности и регуляции функционирования миометрия. В работах на утеромиоцитах показано, что потенциал покоя колеблется в зависимости от фазы эстрального цикла [2], а недавние работы физиологов на миометрии крыс показывают, что спонтанная электрическая активность неодинакова в разные фазы цикла, как и изменения электрогенеза в ответ на стимуляцию соматических нервов [3, 4].

Матка постоянно подвержена механическим воздействиям через сокращения мышц брюшного пресса, наполнение мочевого пузыря, изменения

Репозиторий ГрГМУ