

Терапия водородом: от идеи до практического применения

(перевод с английского)

Ш.Ота^{1,2}

¹ Кафедра неврологии Медицинского факультета Высшей медицинской школы Университета Дзюнтэндо: 2-1-1, Хонго, Бункё-ку, Токио, 113-8421, Япония

² Институт передовых медицинских наук Медицинского университета Ниппон (Япония): 1-25-16, Нэдзу, Бункё-ку, Токио, 113-8602, Япония

Резюме

Молекулярный водород (H_2) представляется лечебно-профилактическим средством без побочных эффектов. H_2 оказывает многогранное действие на различные типы клеток и органов благодаря взаимодействию с окисленными гемами по фундаментальному молекулярному механизму. Широкое действие H_2 объясняется обилием различных типов гемов как внутри, так и вне клеток. Запускаемые им пути опосредованы конечными или модифицированными продуктами перекисного окисления липидов и последующими свободнорадикальными цепными реакциями. Примечательно, что H_2 приносит пользу не только больным, но и здоровым людям, стремящимся улучшить свое здоровье и общее самочувствие. Миссия водородной медицины состоит в решении актуальных медицинских проблем, включая терапию при инфаркте мозга, постасистолическом синдроме, распространенных раковых заболеваниях, метаболическом синдроме и деменции. Для эффективной борьбы с этими грозными заболеваниями необходимо перейти от экспериментов на животных к клиническим исследованиям.

Ключевые слова: побочный эффект, болезнь Альцгеймера, рак, остановка сердца, клиническое исследование, гем, водородная медицина, перекисное окисление липидов, метаболический синдром, множественные функции, окисление, порфирин, передача сигнала.

Конфликт интересов. Автор оказывает услуги директорам компаний, занимающихся производством водорода, таких как H_2 water Japan, Inc. (Токио, Япония), Mitos, Co. Ltd. (Кавасаки, Япония) и H_2 Global Group s.r.o. (Острава, Чешская Республика), и является обладателем патента, связанного с использованием водорода.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© Ота Ш., 2024

Для цитирования: Ота Ш. Терапия водородом: от идеи до практического применения (перевод с англ.). *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 624–633. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-624-633

Молекулярный водород (H_2), также известный как ди-водород, долгое время считался биологически инертным газом в отсутствие катализатора у млекопитающих, поскольку у них отсутствуют гены, кодирующие гидрогеназы, ферменты и участвующие в метаболизме H_2 у некоторых бактерий [1, 2]. Поэтому H_2 в клетках млекопитающих считался нефункциональным. Однако в январе 2005 г. стартовало исследование терапевтического потенциала H_2 , которое завершилось новаторской публикацией в журнале *Nature Medicine* (2007) «Водород действует как терапевтический анти-оксидант, избирательно восстанавливая цитотоксические радикалы кислорода» [3]. Эта ключевая работа явилась вызовом для преобладающих представлений и заложила основу для растущей области водородной медицины и сельского хозяйства. Впоследствии глобальный интерес резко возрос и реализовался в проведении обширного спектра исследований в течение > 17 лет, в результате было опубликовано > 2 500 работ по всему миру [4].

Вскоре стали очевидны многогранные преимущества H_2 , а именно — его разнообразные функции и минимальные побочные эффекты [5]. Эти наблюдения на фоне благоприятного профиля безопасности H_2 явились катализатором множества клинических исследований. В 2016 г. правительством Японии одобрена терапия H_2 в качестве передового метода лечения постасистолического синдрома. Кроме того, продемонстрирован потенциал H_2 в повыше-

нии качества жизни в различных областях, включая здравоохранение, спорт и косметологию, а также в облегчении симптомов при различных патологиях. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*Food and Drug Administration* — FDA) в 2014 г. H_2 признан безопасным, ему присвоен статус «общепризнано безвредный» (*Generally Recognized as Safe* — GRAS), что облегчило продвижение H_2 в качестве напитка (вода, насыщенная H_2 , или «водородная вода»). Это признание регулирующих органов подчеркнуло благотворное воздействие H_2 как на здоровых людей, так и на лиц с различными заболеваниями. Более того, H_2 оказывает положительное влияние не только на людей, но и на высшие растения, и мог бы быть полезен в сельском хозяйстве [6]. Действительно, появились многочисленные исследования о влиянии H_2 на сельскохозяйственную продукцию, причем некоторые продукты уже доступны на коммерческой основе.

В статье представлены история зарождения водородной медицины и успехи в практическом применении водорода в различных областях с акцентом на результаты исследований.

Методы введения водорода, фармакокинетика и безопасность

Специальные механизмы транспорта H_2 в клетки отсутствуют. Благодаря своим уникальным физическим

свойствам (очень маленькая молекула, неионность, неполярность и немагнитность) H_2 может свободно диффундировать через биологические мембраны.

Существуют несколько путей введения H_2 в организм. Прямой и эффективным методом является вдыхание (ингаляции) газообразного H_2 с помощью аппаратов искусственной вентиляции легких, лицевых масок или назальных канюль. При вдыхании H_2 поглощается легкими, быстро распространяется по организму с артериальной кровью и через периферические кровеносные сосуды проникает в большинство тканей [7]. Таким образом, ингаляция становится предпочтительным методом борьбы с острым оксидативным стрессом (ОС): эффективные концентрации варьируются от 1 до 4 % (по объему), что соответствует концентрации в крови 8–32 мкМ. Следует отметить, что эти концентрации находятся в физиологически благоприятных пределах (концентрации H_2 4–75 % являются взрывоопасными).

Питьевая вода, насыщенная H_2 , является еще одним подходящим вариантом благодаря простоте употребления. H_2 легко растворяется в воде в концентрации до 0,8 мМ (1,6 мг / л) при атмосферном давлении и комнатной температуре, не влияя при этом на pH. При проглатывании H_2 попадает из желудка в воротную вену через тощую вену с последующим переносом в течение 10 мин. Примечательно, что концентрация H_2 остается функционально значимой в печени и поддерживается на уровне 10–20 мкМ в течение 1–2 ч, что аналогично концентрациям, достигаемым при вдыхании 1,2–4 % газообразного H_2 [8].

Внутривенное или внутрибрюшинное введение H_2 , растворенного в физиологическом растворе (H_2 -насыщенный физиологический раствор) опробовано на животных моделях, и на пациентах [9]. Кроме того, предлагается метод прямой доставки в глаза с помощью глазных капель физиологического раствора с H_2 [10].

По данным клинического исследования *K. Igarashi et al.* (2019) показано, что такие глазные капли защищают роговицу во время операции по удалению катаракты. Кроме того, проникновение H_2 в органы можно обеспечить с помощью водяной бани с добавлением H_2 во время консервации органов в холоде перед их трансплантацией. H_2 может проникать через кожу и широко распространяться по организму, что указывает на возможность использования H_2 в повседневной жизни в форме теплых водородных ванн.

Примечательно, что H_2 не проявляет цитотоксичности даже в высоких концентрациях, что подтверждено результатами различных исследований. Валидированы стандарты безопасности при вдыхании газообразного H_2 под высоким давлением, в частности, в составе газовых смесей для глубоководного погружения для предотвращения декомпрессионной болезни и эмболии артерий [11]. По данным клинических исследований подтвержден профиль безопасности H_2 [12], обусловленный его инертной природой, при этом отсутствие токсических эффектов понятно и приемлемо.

Восстановление отдельных активных форм кислорода

Водород проявляет замечательную селективность при восстановлении высокоокислительных активных форм кислорода: он действует на гидроксильные радикалы ($\cdot OH$) и пероксинитрит ($ONOO^-$), оставаясь при этом инертным по отношению к супероксиду ($\cdot O_2^-$), перекиси водорода (H_2O_2) и оксиду азота (NO) [3]. Очевидно, что H_2 защищает клетки от действия $\cdot OH$ (рис. 1). Эффективность снижения $\cdot OH$ продемонстрирована не только в культурах клеток, но и в различных тканях, в т. ч. участвующих в противорадиационной защите яичек, повреждении гемопоэтических

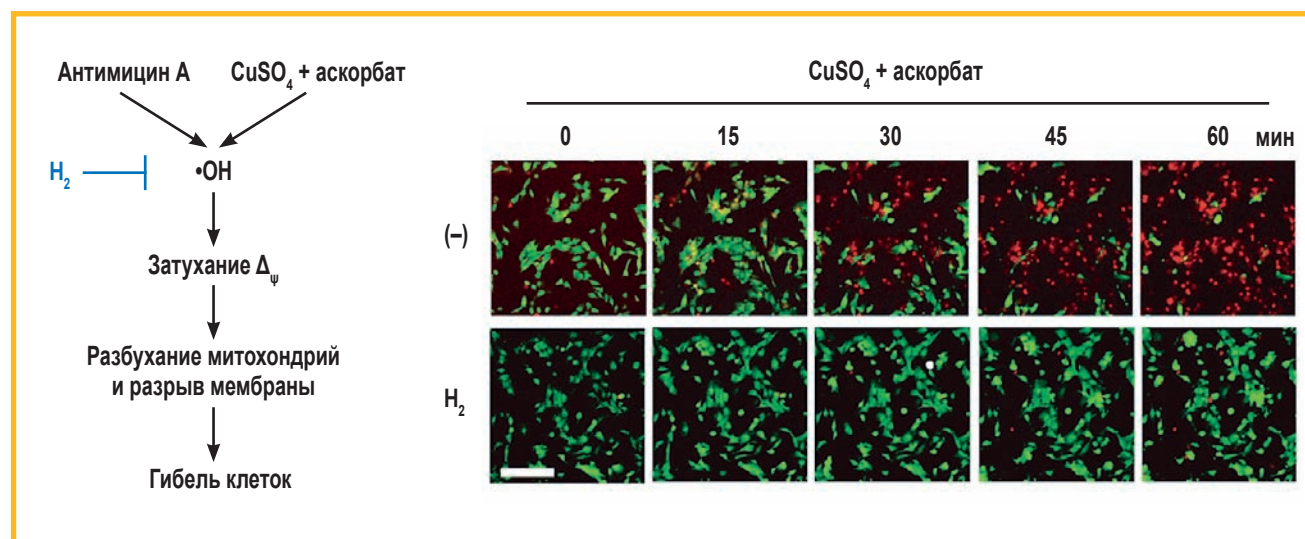


Рис. 1. Защитный эффект молекулярного водорода. Гидроксильные радикалы генерировались в культурах клеток с помощью реакции Фентона (левая панель). Зеленые и красные точки в правой части обозначают живые и мертвые клетки соответственно. В отсутствие молекулярного водорода в питательной среде большинство клеток погибли в течение 1 ч под действием гидроксильных радикалов из-за их высокой окислительной природы и разрушающего воздействия на клетки. Молекулярный водород в составе питательной среды обеспечивал выживание клеток при воздействии гидроксильных радикалов

Примечание: $\cdot OH$ – гидроксильные радикалы; $\Delta\psi$ – трансмембранная разность электрохимических потенциалов.

стволовых клеток при общем облучении тела, а также при гипероксии, гипоксии / реоксигенации легких, ишемии-реперфузии сетчатки и воздействии ультразвука на сетчатку [13].

Несмотря на значительные достижения в водородной медицине, уже более 15 лет остается без ответа фундаментальный вопрос относительно механизма восстановления $\cdot\text{OH}$. В водных растворах $\cdot\text{OH}$ реагирует с H_2 значительно медленнее ($0,35 \times 10^{-8} \text{ M}^{-1} \text{ c}^{-1}$), чем в живых клетках [14]. Примечательно, что для реакции с H_2 обычно требуется металлический катализатор, однако в живых клетках нет таких металлов, как Cu, Fe, Ni и Pt. Отсутствие органического катализатора H_2 также затрудняет понимание этих реакций. Это несоответствие скорости реакции в гомогенных водных растворах и живых клетках уже давно является предметом дискуссий.

Этот феномен объясняется по результатам недавнего исследования группы профессора Qianjun He (Шанхай, Шэньчжэнь, Китай), материалы которого опубликованы в журнале *Nano Research*. Окисленная форма Fe-порфирина, известная как гематин, идентифицирована как первичная молекулярная мишень / биосенсор H_2 [15]. Здесь используется термин «гем» в широком смысле вместо термина «порфирин». Гидроксигруппа ($-\text{OH}$), конъюгированная с Fe(III)-содержащим гемом, может быть заменена на водород ($-\text{H}$) посредством реакции с H_2 . Атом H группы $-\text{H}$ действует как гидрид, эффективно улавливая гидроксильные радикалы ($\cdot\text{OH}$), как показано в уравнении химической реакции:



Кроме того, показано, что гем с Fe(II) служит катализатором ряда реакций, способствуя восстановлению свободных радикалов. Эти каталитические реакции играют ключевую роль в восстановлении окислительных повреждений и поддержании клеточного гомеостаза [16].

Многофункциональность молекулярного водорода, обусловленная взаимодействием с гемом

Учитывая разнообразные клеточные функции H_2 , можно было бы предположить, что H_2 оказывает каждый эффект путем взаимодействия с конкретной мишенью, что потенциально подразумевает многочисленные мишени, опосредующие его функции. Однако обилие разнообразных типов гема, каждый из которых выполняет свою роль, позволяет предположить, что многофункциональность H_2 может быть обусловлена воздействием на разные варианты гемов, принадлежащие одной группе.

Гемы встречаются во всем организме как внутри, так и вне клеток. Они играют решающую роль в транспортировке и использовании кислорода, что видно по уровню гемоглобина и миоглобина в крови и мышечных тканях соответственно. Более того, гем обеспечивает перенос электронов как компонент цитохрома в цепи переноса электронов митохондрий. В цитозоле от гема зависит функционирование основных антиоксидантных ферментов, таких как каталаза, пероксидаза, P450 и синтаза оксида азота (NO) (рис. 2). Эти гем-содержащие ферменты, несущие Fe(II), выполняют разнообразные функции, в первую очередь опосредуя окислительно-восстановитель-

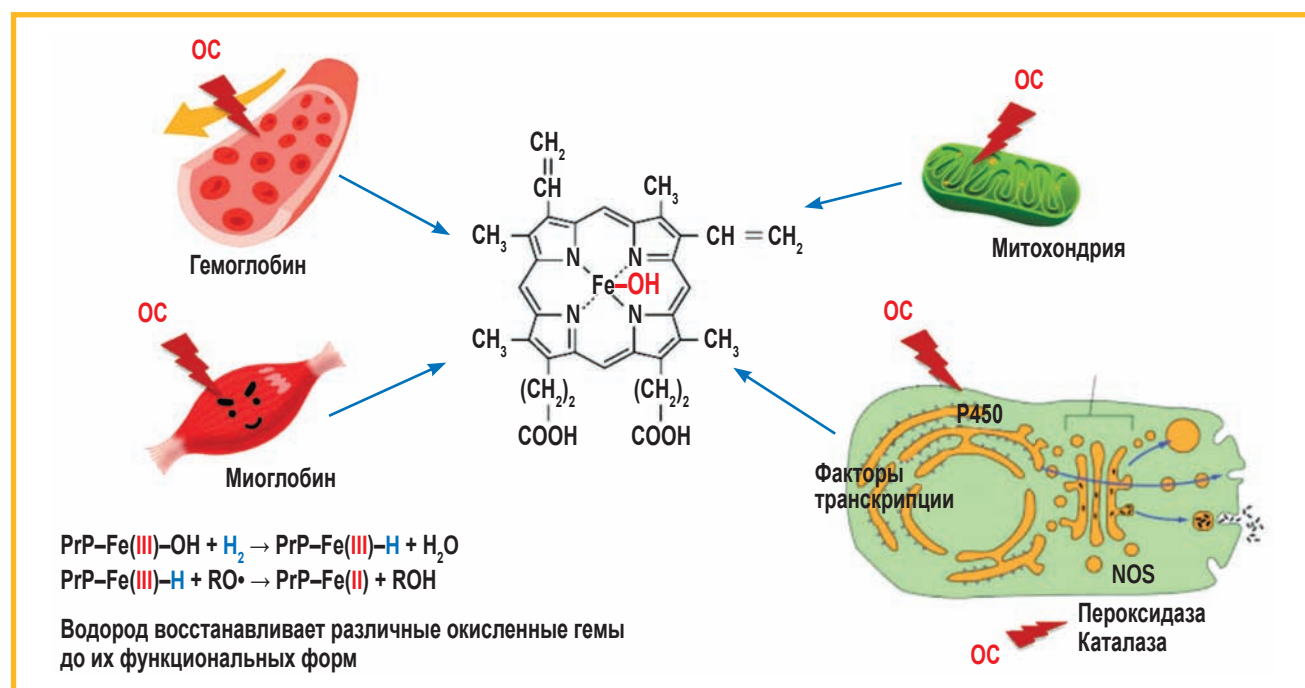
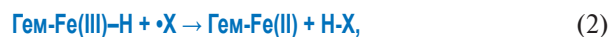


Рис. 2. Воздействие молекулярного водорода на окисленный гем объясняет его разнообразные эффекты. Многочисленные гемы — гемоглобин в крови, миоглобин в мышцах, митохондриальные компоненты, участвующие в детоксикации ферменты P450, синтаза NO, антиоксидантные ферменты и факторы транскрипции в ядре — выполняют различные функции. Эти молекулы функционируют в сильно окислительной среде, а окисленный гем теряет свою работоспособность

Примечание: OC — окислительный стресс; P450 — ферменты семейства P450; NOS — NO-синтаза.

ные реакции, предрасположены к окислительному повреждению при ОС [17].

H₂ может восстанавливать различные окисленные формы гема, такие как Гем-Fe(III)-ОН, до соответствующих функциональных форм, таких как Гем-Fe(II), посредством следующих специфических реакций:



где $\bullet\text{X}$ — окислительные свободные радикалы, такие как $\bullet\text{ОН}$.

Важно отметить, что H₂ воздействует на окисленную нефункциональную форму гема. Таким образом, в патологических (окислительных) условиях H₂ оказывает селективное действие, не влияя на функциональный и восстановленный гем [17].

Кроме того, некоторые факторы транскрипции, такие как NPAS2 и семейство белков Bach, содержат гем [18–20]. Следовательно, H₂ потенциально может регулировать транскрипцию путем модификации окисленного гема для экспрессии различных фенотипов.

Примечательно, что и другие медицинские газы, такие как оксид азота (NO), сероводород (H₂S) и моноксид углерода (CO), также воздействуют на гем-содержащие молекулы, что указывает на схожесть механизмов их действия.

Последующие пути, опосредованные конечными или модифицированными продуктами перекисного окисления липидов с последующими свободнорадикальными цепными реакциями

Следующий путь, инициируемый восстановлением свободных радикалов, приводит к передаче сигнала и проявлению множественных фенотипов [13]. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) накапливаются в результате свободнорадикальных цепных реакций. В фазе инициации радикалы $\bullet\text{ОН}$ забирают атомы водорода из полиненасыщенных жирных кислот, образуя липидные радикалы. Эти липидные радикалы подвергаются дальнейшему преобразованию в липидные пероксирадикалы и далее — в липидные гидропероксиды в ходе свободнорадикальной цепной реакции, что в конечном итоге приводит к накоплению пероксидов (ПОЛ). Известно, что ПОЛ вызывает ферроптоз [21]. H₂ может препятствовать гибели клеток по этому сценарию, подавляя накопление ПОЛ [22].

Конечные продукты, полученные из ПОЛ, такие как 4-гидрокси-2-нонenal (4-HNE), часто действуют как вторичные мессенджеры в путях передачи сигнала. Снижение уровня 4-HNE индуцирует PGC-1 α через сигнальный путь Akt/FoxO1 [23]. Примечательно, что многофункциональность PGC-1 α может дополнительно способствовать проявлению разнообразных функций H₂, включая его роль стимулятора энергетического метаболизма.

Что касается альтернативного пути с участием H₂, то известно, что окисленные фосфолипиды (ОхPL) оказывают различные биологические эф-

фекты на разные типы клеток, включая активацию передачи сигналов Ca²⁺. При формировании ОхPL H₂ может модифицировать ОхPL, при этом модифицированные Н-ОхPL, возможно, действуют как антагонисты, а подавление передачи сигналов Ca²⁺ этими антагонистами связывает H₂ с передачей сигналов Ca²⁺ и Ca²⁺-зависимым фактором транскрипции NFAT [24]. NFAT, в свою очередь, транскрибирует гены следующих веществ, участвующих в воспалении: факторы транскрипции (EGR-1, KLF2, ATF3, JUNB и NFkB2), цитокины (НО- α и IL-8) и ферменты (циклооксигеназа-2) [24]. Следовательно, H₂ может подавлять воспаление за счет снижения экспрессии провоспалительных факторов [13].

На рис. 3 продемонстрированы пути, по которым реализуются различные функции H₂.

Косвенная гормональная регуляция с участием молекулярного водорода

Гормоны играют решающую роль в регуляции различных функций организма. Показано, что H₂ модулирует гормоны и цитокины в определенных тканях, воздействуя на клетки-мишени, даже если он не достигает их напрямую в необходимых концентрациях. Поэтому можно предположить, что H₂ может оказывать благотворное воздействие косвенно, возможно, с участием систем вторичных мессенджеров, регулируемых гормонами.

Грелин — это гормон, вырабатываемый в желудке, который играет роль в регуляции аппетита и поддержании энергетического баланса. Обнаружено, что H₂ увеличивает экспрессию грелина. Это говорит о том, что H₂ может влиять на аппетит и энергетический баланс путем изменения уровней грелина и потенциально влиять на функции мозга [25].

Фактор роста фибробластов-21 (FGF21) — это белковый гормон, который участвует в регуляции энергетического обмена, особенно в ответ на голодание и изменение рациона. Показано, что H₂ стимулирует энергетический обмен за счет увеличения экспрессии FGF21. Поэтому можно предположить, что H₂ влияет на обмен веществ за счет изменения уровней FGF21 [26].

Показано, что H₂ снижает экспрессию провоспалительных цитокинов, тем самым уменьшая воспаление, что свидетельствует о том, что H₂ может оказывать терапевтическую пользу при состояниях, обусловленных воспалением.

От экспериментов на животных к клиническим исследованиям

Положительные результаты исследования H₂ на моделях животных ($n = 200$) обусловили необходимость дальнейших клинических испытаний [27, 28].

Здоровье и благополучие

H₂ представляет собой новый подход в области здоровья, благополучия и косметологии. В текущих иссле-

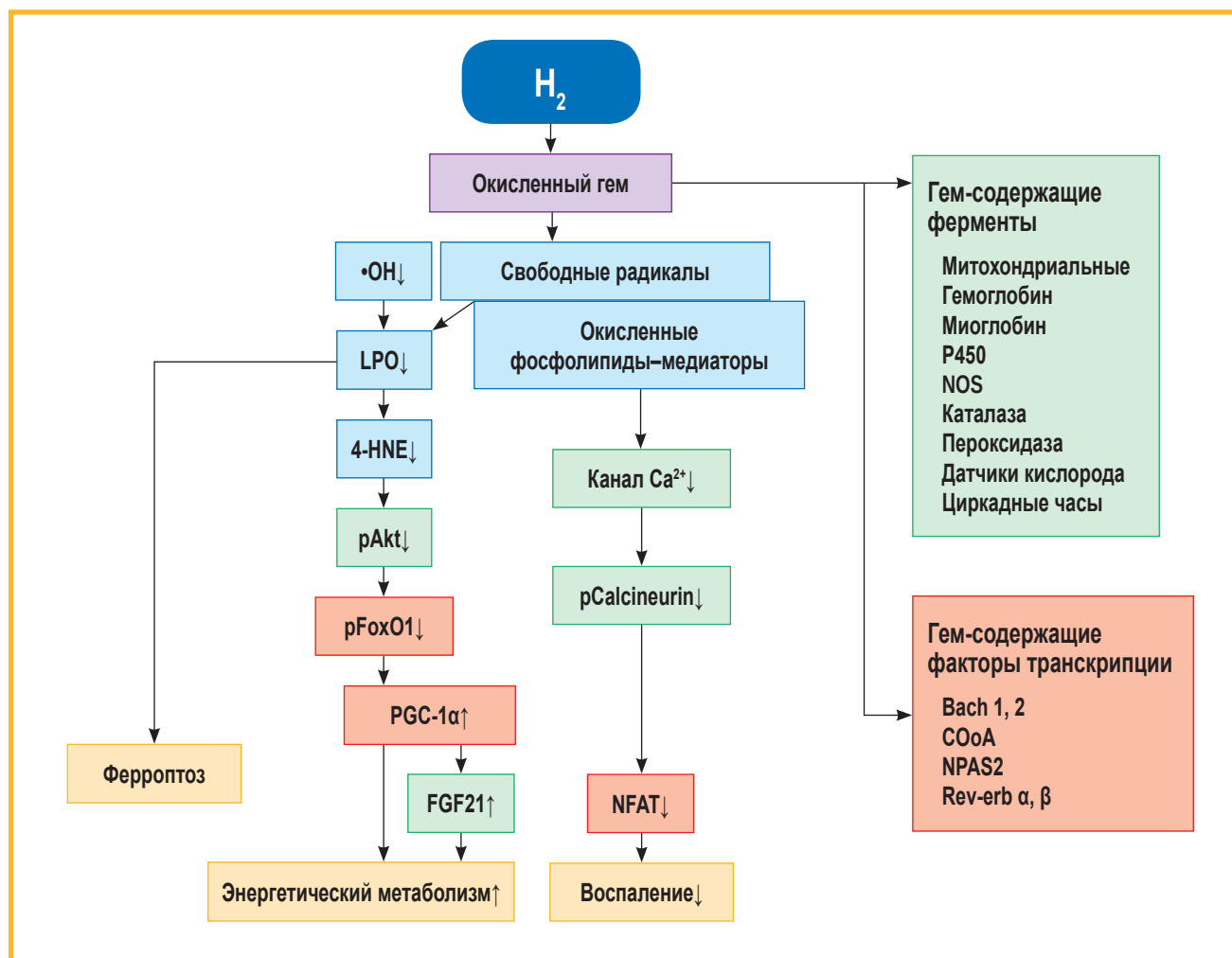


Рис. 3. Молекулярный водород выполняет множество функций, опосредованных различными путями. Гем-Fe(III), содержащий H₂, катализирует реакции со свободными радикалами, модифицируя их и подавляя ферроптоз за счет уменьшения накопления продуктов перекисного окисления липидов. Альтернативно модифицированные медиаторы способствуют усилению энергетического обмена и подавлению воспаления. Водород способствует восстановлению окисленного гема, тем самым активируя различные гем-содержащие ферменты и факторы транскрипции

Примечание: Ох-Neme – окисленный гем; ОхPL mediators – окисленные фосфолипиды-медиаторы; pCalcineurin – фосфорилированный кальциневрин; NOS – NO-синтаза; LPO – продукты перекисного окисления липидов; 4-HNE – 4-гидрокси-2-ноненаль; NFAT – ядерный фактор активированных T-клеток; pAkt – фосфорилированная протеинкиназа B; pFoxO1 – фосфорилированный белок FoxO1 (белок семейства Forkhead); PGC-1α – коактиватор 1α, γ-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом; FGF21 – фактор роста фибробластов 21; Rev-erb α,β – ядерные рецепторы Rev-erb α, β; COoA – CO-чувствительный активатор транскрипции; Bach 1,2 – белки семейства Bach 1 и 2.

дованиях изучаются его многогранные потенциальные преимущества, включая повышение способности к физической нагрузке, улучшение функции печени, здоровья сердечно-сосудистой системы, психического благополучия, а также смягчение ОС и процессов старения. Для получения полной картины пользы «водородной воды» для здоровья необходимы дальнейшие исследования.

Благотворное влияние H₂ на повседневную жизнь здоровых людей первоначально изучалось при применении «водородной воды». Обнаружено, что потребление «водородной воды» сопровождается улучшением настроения, снижением тревоги и улучшением работы вегетативной нервной системы в повседневных жизненных ситуациях без чрезмерного стресса [29].

Влияние H₂ на способность к физической нагрузке подтверждено многочисленными экспериментами на животных и данными клинических исследований по применению «водородной воды» и ингаляций

газообразного водорода. Получены доказательства различных преимуществ, включая снижение утомляемости после физической нагрузки, улучшение двигательной функции и уменьшение повреждения мышц [30–33]. Хотя достижение последовательных результатов во всех исследованиях является сложной задачей из-за индивидуальных различий способности к физической нагрузке, по результатам метаанализа показано статистически значимое снижение утомляемости после нагрузки [34]. Ожидается, что благодаря тщательным исследованиям применение водорода будет и дальше способствовать повышению результатов в профессиональном спорте и укреплению здоровья населения в целом.

Также H₂ ускоряет метаболизм алкоголя [35]. Так, по результатам клинических исследований показано, что употребление H₂ смягчает симптомы похмелья [36].

Признано влияние H₂ на кожу, в т. ч. при атопии [37]. Более того, H₂ привлекает внимание не толь-

ко благодаря терапевтическому применению при кожных заболеваниях, но и благодаря потенциальной пользе в косметических процедурах [38].

Серия исследований, по результатам которых продемонстрировано положительное влияние питьевой «водородной воды» на качество жизни, представлена в систематическом обзоре [39].

Ишемически-реперфузионное повреждение

Ишемически-реперфузионное повреждение возникает при ограничении кровоснабжения органов с последующей реперфузией и реоксигенацией, что приводит к тяжелому ОС. Такие состояния, как инфаркт сердца или головного мозга, остановка сердца, трансплантация органов и резекция печени, могут вызвать ишемически-реперфузионное повреждение при восстановлении кровотока.

По данным первоначального исследования, опубликованного в журнале *Nature Medicine*, эффекты H_2 были продемонстрированы на модели церебрального инфаркта *in vivo*. При ингаляции 2%-го H_2 во время реперфузии после инфаркта головного мозга отмечено подавление гибели нервных клеток, а в дальнейшем — улучшение температуры тела и функции нервов [3].

Впоследствии проведено рандомизированное клиническое исследование с участием пациентов с инфарктом головного мозга. Часть пациентов ($n = 25$) получали ингаляции 3%-го газообразного водорода, другая часть ($n = 25$) — только традиционные лекарства. Наблюдалось улучшение показателей по клинической шкале инсульта NIH и результатов магнитно-резонансной томографии. Кроме того, благодаря ингаляции газообразного водорода реабилитация прошла гладко. Положительные эффекты наблюдались также в клинических исследованиях с участием пациентов с инфарктом миокарда [40].

Остановка сердца также вызывает ишемически-реперфузионное повреждение, особенно сильно влияющее на головной мозг. Крысам, перенесшим остановку сердечно-легочной деятельности, выполнялись ингаляции 3%-го газа H_2 после восстановления сердечного ритма, что приводило к улучшению защиты мозга и патологической детерминации, а затем отмечено улучшение памяти и двигательных функций [41].

Обычно исследования начинаются с мелких животных, за которыми следуют исследования на более крупных животных, таких как собаки или свиньи,

в некоторых случаях — обезьяны. Клинические исследования являются заключительным этапом. Однако из-за наблюдаемой значимой защиты мозга H_2 был сертифицирован министром здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии как передовая терапия категории В при постасистолическом синдроме.

Проведено многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование. Пациенты вдыхали 2%-ный H_2 с O_2 в дополнение к терморегуляторной терапии. Изучались смертность и неврологические исходы. Показано, что 90-дневная смертность при применении H_2 в комбинации с терморегуляторной терапией была более чем в половину ниже смертности на фоне только терморегуляторной терапии (15 и 39 % соответственно), в группе H_2 46 % пациентов выздоровели без последствий, тогда как в контрольной группе — только 21 %. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что при практическом применении водородной терапии ожидается спасение множества жизней и сохранение работоспособности после выздоровления, что подчеркивает глубокое влияние водорода на жизнь и смерть [42] (рис. 4).

Метаболический синдром

Метаболический синдром проявляется как минимум тремя из следующих заболеваний: абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, гипергликемией, гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. Основной вклад в глобальную заболеваемость и смертность вносят атеросклеротические заболевания сердечно-сосудистой системы и головного мозга [43].

При изучении модели ожирения и сахарного диабета у мышей db/db, у которых неконтролируемый аппетит приводит к перееданию, последующему ожирению и сахарному диабету, отмечено, что потребление «водородной воды» приводило к снижению количества жира в организме, уровня глюкозы, инсулина и триглицеридов в крови. Примечательно, что потребление «водородной воды» не влияло на потребление пищи или воды или двигательную активность по сравнению с контрольными мышами, что указывает на потенциальное усиление энергетического обмена [26] (рис. 5).

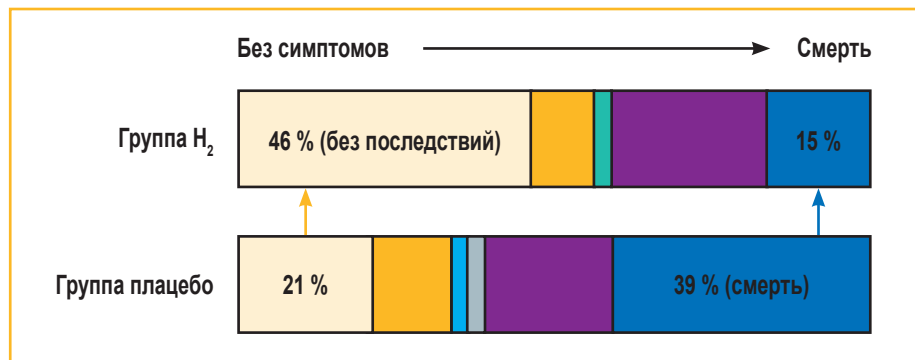


Рис. 4. Применение газообразного водорода сопровождается снижением смертности и улучшением исходов лечения. По данным многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования продемонстрировано значимое влияние газообразного водорода. Смертность снизилась вдвое, а число пациентов, выздоровевших без последствий, удвоилось. Таким образом, водород оказал выраженное влияние на выживаемость пациентов

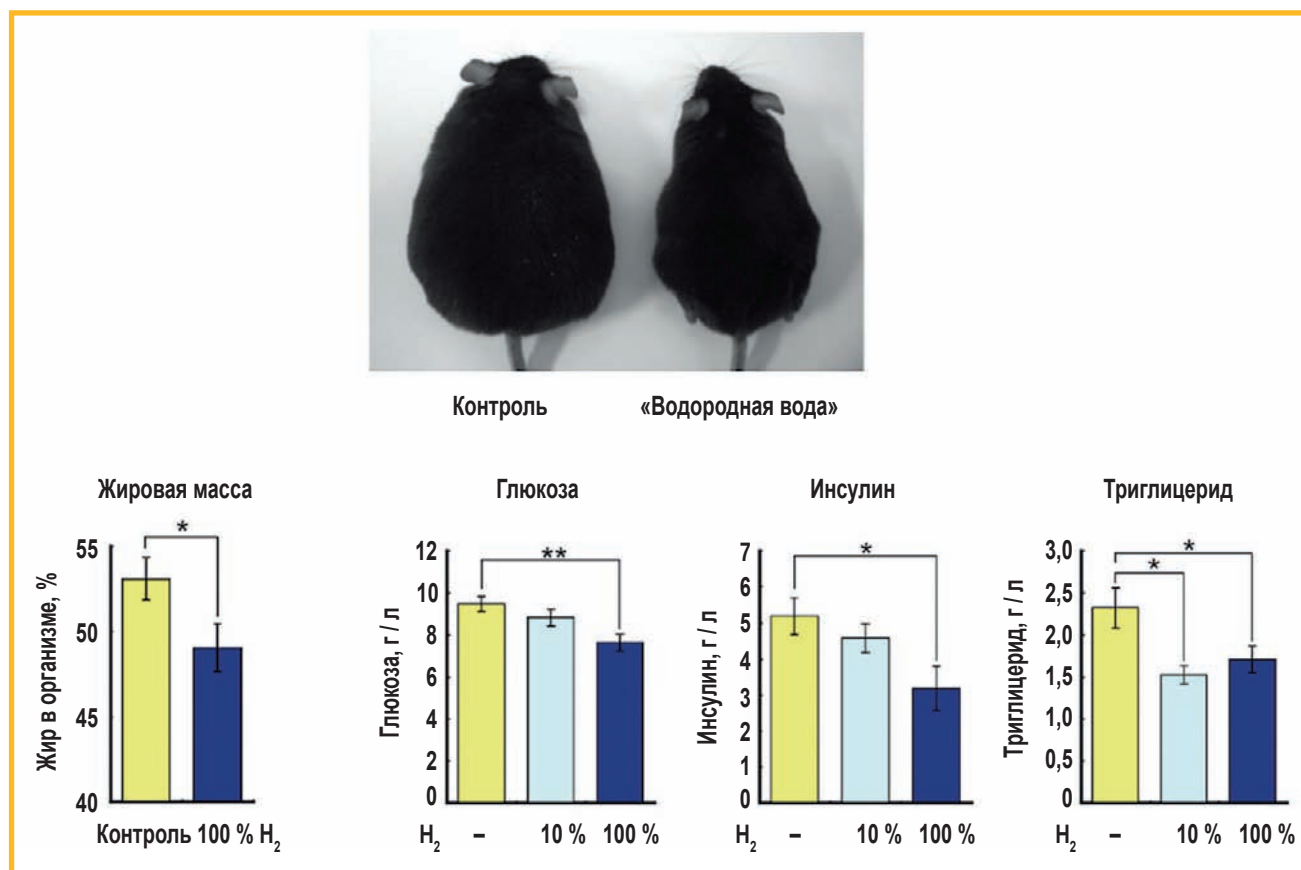


Рис. 5. «Водородная вода» подавляет развитие ожирения у мутантных мышей db/db. Потребление пищи и воды, а также двигательная активность у мышей контрольной группы и мышей, получавших «водородную воду», были сходными. Однако употребление «водородной воды» привело к снижению количества жира в организме, уровня сахара, инсулина и триглицеридов в крови

По данным рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования при субанализе в группе с усилением ОС показано, что потребление «водородной воды» сопровождалось снижением индекса массы тела, общей площади жировой прослойки, а также окружностей бедер и талии.

Эффект подавления атеросклероза при потреблении «водородной воды» изучается по данным текущих клинических исследований [43]. Так, продемонстрировано подавление атеросклероза при потреблении «водородной воды» на мышиной модели атеросклероза [44].

По результатам метаанализа соответствующих исследований подтверждено, что употребление «водородной воды» приводит к снижению уровня липидов и холестерина в крови при метаболическом синдроме [45].

Деменция, болезнь Альцгеймера

Болезнь Альцгеймера представляет собой серьезную проблему, особенно из-за ее самого сильного фактора риска — старения, которое происходит под воздействием множества этиологических факторов. Применение H₂ позволяет оказать многоплановое воздействие на этот процесс благодаря его антиоксидантным, противонейровоспалительным, антиапоптотическим свойствам и стимуляции энергетического обмена. Следовательно, H₂ может обладать профилак-

тическим потенциалом против болезни Альцгеймера. Кроме того, преимущество H₂ состоит в том, что он преодолевает гематоэнцефалический барьер путем газовой диффузии без специальной системы доставки.

Следует отметить, что в случае, когда животные содержатся в небольших помещениях и подвергаются физическому стрессу, в мозге накапливаются продукты ОС, приводящие к нарушению функции памяти. При введении «водородной воды» мышам, подвергшимся физическому стрессу, наблюдалось менее выраженное ухудшение памяти [46].

Для дальнейшего изучения этого благоприятного влияния на память при помощи генно-инженерных технологий создана модель деменции у мышей в возрасте 14–18 мес., которым давали «водородную воду» в течение 6 мес. При оценке когнитивных функций с использованием Y-лабиринта показано, что при приеме «водородной воды» смягчается ухудшение памяти и наблюдается подавление нейродегенерации в гиппокампе [47] (рис. 6).

В рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование были включены пациенты с легкими когнитивными нарушениями — предвестниками деменции. Участники употребляли 300 мл «водородной воды» ежедневно в течение 1 года, а их когнитивный статус оценивался с помощью шкалы ADAS-cog [48]. По результатам анализа в подгруппе пациентов с APOE4 [49] — значимым фактором риска деменции — продемонстрировано значимое умень-

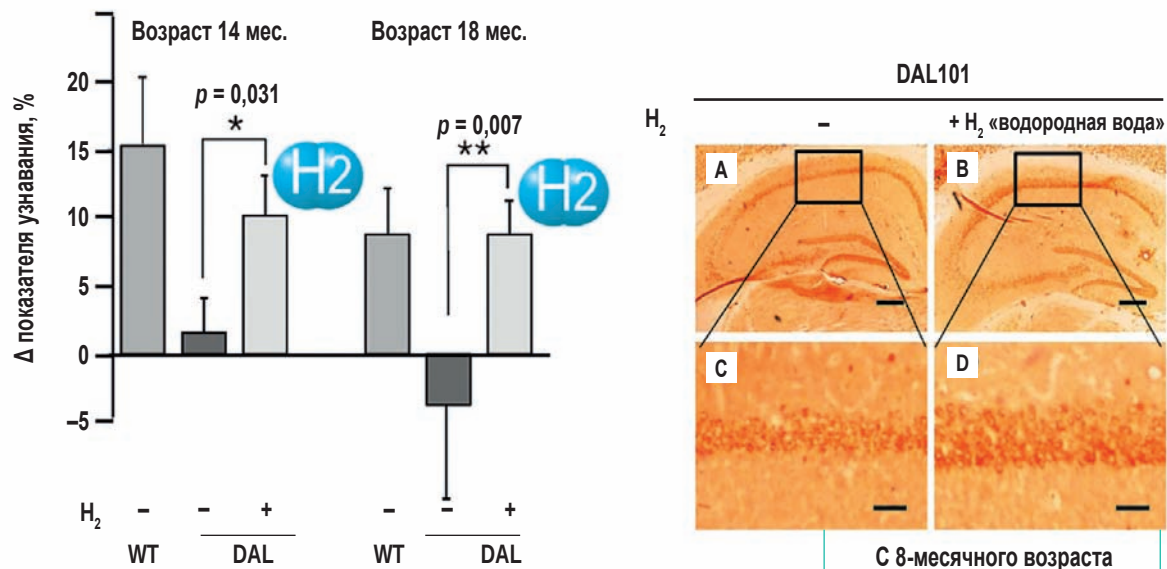


Рис. 6. Молекулярный водород смягчает развитие возрастной деменции у мышей. Мышам с моделью деменции давали «водородную воду». Когнитивные функции оценивались с использованием Y-лабиринта. При введении «водородной воды» в течение 6 мес. у мышей в возрасте 14–18 мес. отмечено замедление ухудшения памяти и нейродегенерации в гиппокампе

Примечание: WT — мыши дикого типа; DAL — мыши DAL101.

шение симптомов при лечении водородом, превосходящее эффективность одобренных препаратов [47].

По данным клинического исследования с участием пациентов ($n = 8$) с тяжелой болезнью Альцгеймера продемонстрировано, что при вдыхании 3%-го газообразного водорода 2 раза в день в течение 6 мес. отмечено улучшение когнитивных функций по ADAS-cog, которое сохранялось еще в течение 6 мес. после прекращения лечения. Кроме того, при диффузно-тензорной визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии [50] выявлена повышенная активность нейронов [51, 52]. Одновременно по результатам исследования корейских ученых продемонстрировано снижение уровня маркеров болезни Альцгеймера на фоне ингаляций газообразного водорода [53], тогда как китайскими специалистами сообщалось о симптоматическом улучшении у пациентов с болезнью Альцгеймера [54].

Потенциал H₂ для улучшения симптомов или замедления прогрессирования болезни Альцгеймера обоснован различными аспектами исследований [55].

Терапия злокачественных новообразований

Продemonстрирована возможность смягчения побочных эффектов химиотерапии и лучевой терапии на фоне применения H₂ в экспериментах на животных и по данным клинических исследований [56, 57]. Так, при ингаляциях газообразного H₂ показано многообещающее улучшение результатов лечения пациентов с распространенным раком, возможно, опосредованное двумя механизмами: во-первых, за счет снижения экспрессии PD-1 на CD8⁺ T-клетках и последующего усиления иммунного ответа, во-вторых — за счет усиления активации митохондрий по пути 4-HNE/Akt/FoxO1,

что способствует нормализации работы митохондрий и усилению иммунного ответа [58, 59].

Таким образом, H₂ представляется многообещающим средством при лечении злокачественных заболеваний, что подтверждается результатами систематического обзора 27 публикаций [60].

Заключение

Водород обладает значительным терапевтическим потенциалом; терапия H₂ приносит пользу пациентам с различными тяжелыми заболеваниями и способствует улучшению состояния здоровья и благополучия у лиц различных популяций. Водородная терапия представляется простым и недорогим средством с минимальными побочными эффектами и может способствовать решению многих серьезных проблем, стоящих перед обществом сегодня, поэтому миссия специалистов состоит в том, чтобы получить общественное одобрение и способствовать применению водородной терапии в реальной практике. Тем не менее для полноценного подтверждения эффективности этого средства и устранения текущих ограничений ради конечной цели — лечения тяжелых заболеваний и повышения качества жизни при многих заболеваниях — необходимы дальнейшие крупномасштабные клинические исследования.

Литература

1. Yagi T., Higuchi Y. Studies on hydrogenase. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2013; 89 (1): 16–33. DOI: 10.2183/pjab.89.16.
2. Hansen M., Perner M. Hydrogenase gene distribution and H₂ consumption ability within the Thiomicrospira lineage. *Front. Microbiol.* 2016; 7: 99. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00099.

3. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med.* 2007; 13 (6): 688–694. DOI: 10.1038/nm1577.
4. Ohta S. Development of hydrogen medicine and biology: potential for various applications in diverse fields. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 583–584. DOI: 10.2174/138161282705210211144515.
5. Ohta S. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacol. Ther.* 2014; 144 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.006.
6. Li L., Lou W., Kong L., Shen W. Hydrogen commonly applicable from medicine to agriculture: from molecular mechanisms to the field. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 747–759. DOI: 10.2174/1381612826666201207220051.
7. Sano M., Ichihara G., Katsumata Y. et al. Pharmacokinetics of a single inhalation of hydrogen gas in pigs. *PLoS One.* 2020; 15 (9): e0234626. DOI: 10.1371/journal.pone.0234626.
8. Ichihara G., Katsumata Y., Moriama H. et al. Pharmacokinetics of hydrogen after ingesting a hydrogen-rich solution: a study in pigs. *Heliyon.* 2021; 7 (11): e08359. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e08359.
9. Li J., Wang C., Zhang J.H. et al. Hydrogen-rich saline improves memory function in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease by reduction of oxidative stress. *Brain Res.* 2010; 1328: 152–161. DOI: 10.1016/j.brainres.2010.02.046.
10. Takahashi H. Application of hydrogen in ophthalmology. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 592–594. DOI: 10.2174/1381612826666201019103446.
11. Fontanari P., Badier M., Guillot C. et al. Changes in maximal performance of inspiratory and skeletal muscles during and after the 7.1-MPa Hydra 10 record human dive. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000; 81 (4): 325–328. DOI: 10.1007/s004210050050.
12. Cole A.R., Sperotto F., DiNardo J.A. et al. Safety of prolonged inhalation of hydrogen gas in air in healthy adults. *Crit. Care Explor.* 2021; 3 (10): e543. DOI: 10.1097/cce.0000000000000543.
13. Ohta S. Direct targets and subsequent pathways for molecular hydrogen to exert multiple functions: focusing on interventions in radical reactions. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 595–609. DOI: 10.2174/1381612826666200806101137.
14. Wood K.C., Gladwin M.T. The hydrogen highway to reperfusion therapy. *Nat. Med.* 2007; 13 (6): 673–674. DOI: 10.1038/nm0607-673.
15. Jin Z., Zhao P., Gong W. et al. Fe-porphyrin: a redox-related biosensor of hydrogen molecule. *Nano Research.* 2023; 16 (2): 2020–2025. DOI: 10.1007/s12274-022-4860-y.
16. Sun X., Ohta S., Zhang J.H. Discovery of a hydrogen molecular target. *Med. Gas Res.* 2023; 13 (2): 41–42. DOI: 10.4103/2045-9912.356472.
17. Ohta S. Molecular hydrogen may activate the transcription factor Nrf2 to alleviate oxidative stress through the hydrogen-targeted porphyrin. *Aging Pathobiol. Ther.* 2023; 5 (1): 25–32. DOI: 10.31491/APT.2023.03.104.
18. Zhou Y., Wu H., Zhao M. et al. The Bach family of transcription factors: a comprehensive review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2016; 50 (3): 345–356. DOI: 10.1007/s12016-016-8538-7.
19. Igarashi K., Kurosaki T., Roychoudhuri R. BACH transcription factors in innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2017; 17 (7): 437–450. DOI: 10.1038/nri.2017.26.
20. Song Q., Mao X., Jing M. et al. Pathophysiological role of BACH transcription factors in digestive system diseases. *Front. Physiol.* 2023; 14: 1121353. DOI: 10.3389/fphys.2023.1121353.
21. Dixon S.J., Pratt D.A. Ferroptosis: A flexible constellation of related biochemical mechanisms. *Mol. Cell.* 2023; 83 (7): 1030–1042. DOI: 10.1016/j.molcel.2023.03.005.
22. Iuchi K., Nishimaki K., Kamimura N., Ohta S. Molecular hydrogen suppresses free-radical-induced cell death by mitigating fatty acid peroxidation and mitochondrial dysfunction. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2019; 97 (10): 999–1005. DOI: 10.1139/cjpp-2018-0741.
23. Kamimura N., Ichimiya H., Iuchi K., Ohta S. Molecular hydrogen stimulates the gene expression of transcriptional coactivator PGC-1 α to enhance fatty acid metabolism. *NPJ. Aging. Mech. Dis.* 2016; 2: 16008. DOI: 10.1038/npjamd.2016.8.
24. Iuchi K., Imoto A., Kamimura N. et al. Molecular hydrogen regulates gene expression by modifying the free radical chain reaction-dependent generation of oxidized phospholipid mediators. *Sci. Rep.* 2016; 6: 18971. DOI: 10.1038/srep18971.
25. Matsumoto A., Yamafuji M., Tachibana T. et al. Oral 'hydrogen water' induces neuroprotective ghrelin secretion in mice. *Sci. Rep.* 2013; 3: 3273. DOI: 10.1038/srep03273.
26. Kamimura N., Nishimaki K., Ohsawa I., Ohta S. Molecular hydrogen improves obesity and diabetes by inducing hepatic FGF21 and stimulating energy metabolism in db/db mice. *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19 (7): 1396–1403. DOI: 10.1038/oby.2011.6.
27. Nicolson G.L., de Mattos G.F., Settineri R. et al. Clinical effects of hydrogen administration: from animal and human diseases to exercise medicine. *Int. J. Clin. Med.* 2016; 7 (1): 32–76. DOI: 10.4236/ijcm.2016.71005.
28. Johnsen H.M., Hiorth M., Klaveness J. Molecular hydrogen therapy—a review on clinical studies and outcomes. *Molecules.* 2023; 28 (23): 7785. DOI: 10.3390/molecules28237785.
29. Mizuno K., Sasaki A.T., Ebisu K. et al. Hydrogen-rich water for improvements of mood, anxiety, and autonomic nerve function in daily life. *Med. Gas Res.* 2018; 7 (4): 247–255. DOI: 10.4103/2045-9912.222448.
30. Mikami T., Tano K., Lee H. et al. Drinking hydrogen water enhances endurance and relieves psychometric fatigue: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2019; 97 (9): 857–862. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0059.
31. Botek M., Krejci J., McKune A.J., Sladeczkova B. Hydrogen-rich water supplementation and up-hill running performance: effect of athlete performance level. *Int. J. Sports Physiol. Perform.* 2020; 15 (8): 1193–1196. DOI: 10.1123/ijspp.2019-0507.
32. Ostojic S.M. Hydrogen gas as an exotic performance-enhancing agent: challenges and opportunities. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 723–730. DOI: 10.2174/1381612826666200922155242.
33. Botek M., Krejci J., McKune A. et al. Hydrogen rich water consumption positively affects muscle performance, lactate response, and alleviates delayed onset of muscle soreness after resistance training. *J. Strength Cond. Res.* 2022; 36 (10): 2792–2799. DOI: 10.1519/jsc.0000000000003979.
34. Zhou K., Liu M., Wang Y. et al. Effects of molecular hydrogen supplementation on fatigue and aerobic capacity in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Front. Nutr.* 2023; 10: 1094767. DOI: 10.3389/fnut.2023.1094767.
35. Liu H., Kang X., Ren P. et al. Hydrogen gas ameliorates acute alcoholic liver injury via anti-inflammatory and antioxidant effects and regulation of intestinal microbiota. *Int. Immunopharmacol.* 2023; 120: 110252. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110252.
36. Lv X., Lu Y., Ding G. et al. Hydrogen intake relieves alcohol consumption and hangover symptoms in healthy adults: a randomized and placebo-controlled crossover study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2022; 116 (5): 1208–1218. DOI: 10.1093/ajcn/nqac261.
37. Hu A., Yamaguchi T., Tabuchi M. et al. A pilot study to evaluate the potential therapeutic effect of hydrogen-water bathing on atopic dermatitis in humans. *Adv. Integr. Med.* 2024; 11 (1): 2–9. DOI: 10.1016/j.aimed.2023.10.003.
38. Bajgai J., Lee K.J., Rahman M.H. et al. Role of molecular hydrogen in skin diseases and its impact in beauty. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 737–746. DOI: 10.2174/1381612826666200925124235.
39. Dhillon G., Buddhavarapu V., Grewal H. et al. Hydrogen water: extra healthy or a hoax? – A systematic review. *In. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (2): 973. DOI: 10.3390/ijms25020973.
40. Ono H., Nishijima Y., Ohta S. et al. Hydrogen gas inhalation treatment in acute cerebral infarction: a randomized controlled clinical study on safety and neuroprotection. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017; 26 (11): 2587–2594. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.012.
41. Hayashida K., Sano M., Kamimura N. et al. Hydrogen inhalation during normoxic resuscitation improves neurological outcome in a rat model of cardiac arrest independently of targeted temperature management. *Circulation.* 2014; 130 (24): 2173–2180. DOI: 10.1161/circulationaha.114.011848.
42. Tamura T., Suzuki M., Homma K. et al. Efficacy of inhaled hydrogen on neurological outcome following brain ischaemia during post-cardiac arrest care (HYBRID II): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2023; 58: 101907. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101907.
43. Qin S. Role of Hydrogen in atherosclerotic disease: from bench to bedside. *Curr. Pharm. Des.* 2021; 27 (5): 713–722. DOI: 10.2174/1381612826666201124112152.

44. Ohsawa I., Nishimaki K., Yamagata K. et al. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2008; 377 (4): 1195–1198. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.156.
45. Todorovic N., Fernández-Landa J., Santibañez A. et al. The effects of hydrogen-rich water on blood lipid profiles in clinical populations: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (2): 142. DOI: 10.3390/ph16020142.
46. Nagata K., Nakashima-Kamimura N., Mikami T. et al. Consumption of molecular hydrogen prevents the stress-induced impairments in hippocampus-dependent learning tasks during chronic physical restraint in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34 (2): 501–508. DOI: 10.1038/npp.2008.95.
47. Nishimaki K., Asada T., Ohsawa I. 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): 482–492. DOI: 10.2174/1567205014666171106145017.
48. Kueper J.K., Speechley M., Montero-Odasso M. The Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog): modifications and responsiveness in pre-dementia populations. A narrative review. *J. Alzheimers Dis.* 2018; 63 (2): 423–444. DOI: 10.3233/jad-170991.
49. Ayyubova G. APOE4 is a risk factor and potential therapeutic target for Alzheimer's disease. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. 2024; 23 (3): 342–352. DOI: 10.2174/1871527322666230303114425.
50. Alm K.H., Bakker A. Relationships between diffusion tensor imaging and cerebrospinal fluid metrics in early stages of the Alzheimer's disease continuum. *J. Alzheimers Dis.* 2019; 70 (4): 965–981. DOI: 10.3233/jad-181210.
51. Ono H., Nishijima Y., Ohta S. Therapeutic inhalation of hydrogen gas for Alzheimer's disease patients and subsequent long-term follow-up as a disease-modifying treatment: An open label pilot study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (3): 434. DOI: 10.3390/ph16030434.
52. Ono H., Nishijima Y., Sakamoto M. et al. Long-term inhalation of hydrogen gas for patients with advanced Alzheimer's disease: a case report showing improvement in fecal Incontinence. *Med. Res. Arch.* 2022; 10 (7). DOI: 10.18103/mra.v10i7.2951.
53. Rahman M.H., Bajgai J., Sharma S. et al. Effects of hydrogen gas inhalation on community-dwelling adults of various ages: a single-arm, open-label, prospective clinical trial. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12 (6): 1241. DOI: 10.3390/antiox12061241.
54. Dan Z., Li H., Xie J. Efficacy of donepezil plus hydrogen-oxygen mixture inhalation for treatment of patients with Alzheimer disease: a retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102 (30): e34382. DOI: 10.1097/md.00000000000034382.
55. He J., Liu F., Xu T. et al. The role of hydrogen therapy in Alzheimer's disease management: Insights into mechanisms, administration routes, and future challenges. *Biomed. Pharmacother.* 2023; 168: 115807. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115807.
56. Nakashima-Kamimura N., Mori T., Ohsawa I. et al. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2009; 64 (4): 753–761. DOI: 10.1007/s00280-008-0924-2.
57. Kang K.M., Kang Y.N., Choi I.B. et al. Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors. *Med. Gas Res.* 2011; 1 (1): 11. DOI: 10.1186/2045-9912-1-11.
58. Akagi J., Baba H. Hydrogen gas restores exhausted CD8+ T cells in patients with advanced colorectal cancer to improve prognosis. *Oncol. Rep.* 2019; 41 (1): 301–311. DOI: 10.3892/or.2018.6841.
59. Akagi J., Baba H. Hydrogen gas activates coenzyme Q10 to restore exhausted CD8(+) T cells, especially PD-1(+)Tim3(+)terminal CD8(+) T cells, leading to better nivolumab outcomes in patients with lung cancer. *Oncol. Lett.* 2020; 20 (5): 258. DOI: 10.3892/ol.2020.12121.
60. Mohd Noor M.N.Z., Alauddin A.S., Wong Y.H. et al. A systematic review of molecular hydrogen therapy in cancer management. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2023; 24 (1): 37–47. DOI: 10.31557/ap-jcp.2023.24.1.37.

Поступила: 07.04.24
Принята к печати: 24.04.24

Информация об авторе

Шигео Ота — профессор кафедры неврологии Медицинского факультета Высшей медицинской школы Университета Дзюнтэндо и Института передовых медицинских наук Медицинского университета Ниппон; e-mail: ohta@nms.ac.jp (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2539-470X>)