

Молекулярный водород как биологический маркер и лекарственное средство

А.Г. Чучалин

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме

Целью обзора явилось рассмотрение основных характеристик метаболизма ионов водорода и его гемостатической функции в организме человека. В диагностическом процессе молекулярный водород (H_2) рассматривается как биологический маркер. Представлены результаты анализа терапевтических программ клинического применения водорода. Обсуждается также применение молекулярного водорода в качестве лекарственного средства при терапии более чем 170 заболеваний, в т. ч. онкологических. **Заключение.** Использование молекулярного водорода в различных областях медицины активно изучается по данным экспериментальных биологических опытов и клинических исследований.

Ключевые слова: молекулярный водород, оксидативный стресс, нитрозативный стресс, биологический маркер.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Спонсорская поддержка отсутствовала.

© А.Г. Чучалин, 2024

Для цитирования: Чучалин А.Г. Молекулярный водород как биологический маркер и лекарственное средство. *Пульмонология*. 2024; 34 (5): 634–642. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-634-642

Molecular hydrogen as a biological marker and a drug

Alexander G. Chuchalin

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Abstract

The aim of the review was to examine the main characteristics of hydrogen ion metabolism and its hemostatic function in the human body. For diagnostic purposes, molecular hydrogen (H_2) is considered a biological marker. The results of the analysis of therapeutic programs for the clinical use of hydrogen are presented. The use of H_2 as a drug in the treatment of more than 170 diseases is also discussed. **Conclusion.** The use of H_2 in various fields of medicine, including oncological diseases, is actively studied based on experimental biological experiments and clinical trials.

Key words: molecular hydrogen, oxidative stress, nitrosative stress, biological marker.

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

Funding. There was no sponsorship for the study.

© Chuchalin A.G., 2024

For citation: Chuchalin A.G. Molecular hydrogen as a biological marker and a drug. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (5): 634–642 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-5-634-642

В течение суток в организме человека происходит образование 40–80 ммоль ионов водорода. Источником является окисление серосодержащих аминокислот микробиотой слизистой толстой кишки. Речь идет о метионине, цистеине, гомоцистеине и таурине. В процессе окисления данных аминокислот идет образование ионов водорода. Приблизительно такое же количество водорода в течение суток экскретируется с мочой и таким образом поддерживается баланс между количеством ионов вновь образованного водорода, его утилизацией и выведением из организма.

Преходящие нарушения в метаболизме водорода могут встречаться в физиологических условиях. Так, у спортсменов в период интенсивной физической нагрузки может повышаться концентрация молочной кислоты, что свидетельствует о том, что в обмене

веществ в этот момент начинает превалировать анаэробный путь окисления, что и является причиной повышенного синтеза ионов водорода. Однако гомеостатический баланс достигается быстро и устанавливаются физиологические параметры обмена водорода.

Стойкие нарушения гомеостаза с формированием ацидемии или алкалемии, происходящие при различных заболеваниях, отражаются на продукции ионов водорода. Так, при респираторном ацидозе возрастает продукция водорода, в то время как при алкалемии она понижается. Метаболизм водорода тесно связан с метаболизмом диоксида углерода (CO_2), при этом в течение суток генерируется около 15 000 ммоль CO_2 . Молекулярный водород (H_2) и CO_2 находятся в стехиометрическом соотношении; суточная продукция диоксида углерода эквивалентна 15 ммоль водорода [1].

CO₂ в основном элиминируется респираторным путем, в то время как H₂ экскретируется с мочой. Механизм поддержания гомеостаза водорода и диоксида углерода достигается за счет буферной системы. Кратковременные отклонения нивелируются процессом буферизации. Физиологический показатель содержания ионов водорода в экстрацеллюлярном пространстве составляет 43 ммоль / л, что соответствует pH 7,35–7,46; во внутриклеточной жидкости содержание водорода несколько выше. При патологических процессах соотношение внутриклеточного и внеклеточного водорода изменяется, что предопределяется ацидемией или алкалемией.

Повышенная концентрация ионов водорода забуферивается, что предотвращает дальнейшее увеличение концентрации ионов водорода. Наибольшая активность проявляется системой «бикарбонат – угольная кислота», что можно выразить следующим уравнением (1):



Повышение концентрации ионов водорода приведет к накоплению угольной кислоты, и напротив, пониженная концентрация ионов водорода обусловит ее диссоциацию. Во внеклеточной жидкости самой активной буферной системой является бикарбонат. Содержание угольной кислоты в условиях физиологической нормы составляет 1,2 ммоль / л, в то время как концентрация бикарбоната в 20 раз выше. Адаптационные возможности системы очень высокие, т. к. образование угольной кислоты происходит достаточно быстро из диоксида углерода и воды; диссоциация кислоты также динамична. Когда бикарбонат образуется из угольной кислоты, то эквимолярно освобождается водород (см. уравнение 1).

Таким образом, водород играет важную роль в процессе регенерации бикарбоната. Этот процесс осуществляется клетками почечных канальцев; водород экскретируется с мочой, тогда как бикарбонат из первичной мочи переходит в интерстициальную ткань. Фильтрат клубочкового комплекса содержит то же количество бикарбоната, что и плазма крови. Если бы не происходил процесс реабсорбции бикарбоната из состава первичной мочи, то это приводило бы к развитию ацидоза. Однако в физиологических условиях происходит полная реабсорбция бикарбоната.

Важная роль в процессе регенерации бикарбоната принадлежит метаболической функции почек. Процесс регенерации бикарбоната представлен на рис. 1. Концентрация бикарбоната в плазме и первичной моче одинакова. Реабсорбция бикарбоната из первичной мочи не может быть осуществлена сама по себе. В клетках почечных канальцев секреторируются ионы водорода, которые обмениваются на ионы натрия, где они соединяются с фильтрованным бикарбонатом. Таким образом образуются диоксид углерода и вода. Ионы бикарбоната секреторируются вместе с ионами натрия из клеток почечных канальцев во внеклеточную среду. В целом этот процесс приводит к эффективной регенерации бикарбоната. Главной буферной системой

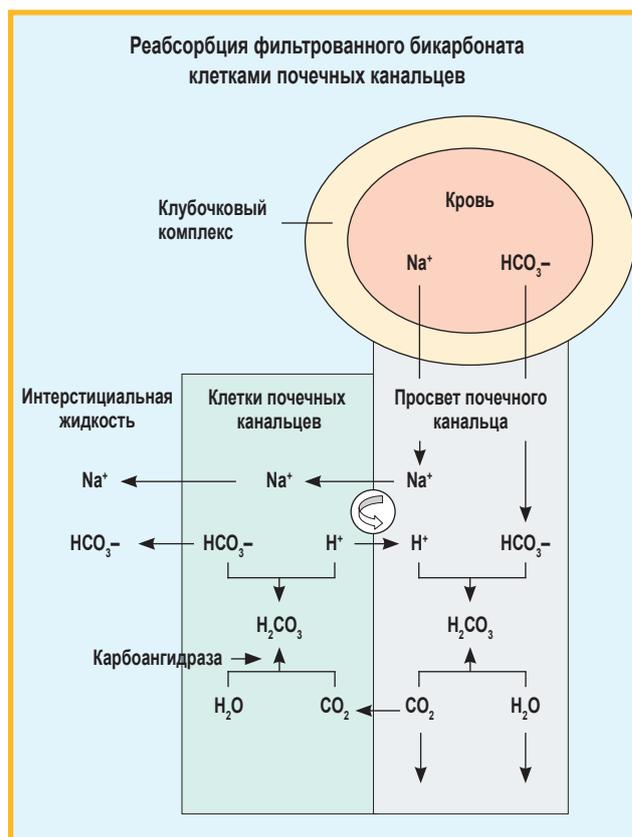


Рис. 1. Роль водорода в регенерации бикарбоната
Figure 1. The role of hydrogen in bicarbonate regeneration

мочи является фосфатная, в метаболизме которой также большая роль принадлежит ионам водорода.

Роль гемоглобина в метаболизме водорода

В настоящее время роль гемоглобина в метаболизме водорода изучена недостаточно. Метаболизм эритроцитов происходит в основном анаэробным путем, что и обуславливает отсутствие продукции диоксида углерода, который транспортируется гемоглобином, проникая через его мембрану по градиенту концентрации. В области капиллярного ложа альвеол происходит его элиминация, он удаляется вместе с воздухом экспираторного цикла. В эритроцитах CO₂, соединяясь с водой, трансформируется в угольную кислоту, из которой при диссоциации образуются ионы водорода. Буферной системой для водорода является гемическая структура гемоглобина, при этом буферная емкость гемоглобина повышена, когда он оксигенирован. Однако следует подчеркнуть, что биофизические исследования, как и изучение функций митохондрий и роли ионов водорода в синтезе ими энергетической субстанции, находятся на начальном этапе.

Патофизиологические изменения в гомеостазе водорода встречаются при различных заболеваниях, при которых возникает необходимость оценки нарушений респираторного или метаболического характера. Водород как биологический маркер позволяет оценить глубину нарушений баланса кислот и оснований, что имеет принципиальное значение в диагностическом

и лечебном процессах. В случае жизнеугрожающих осложнений, таких как кома, шок, сепсис и т. п., с целью выбора патогенетической терапии требуется незамедлительная оценка баланса кислот и оснований. В оценке гомеостаза водорода большое значение придается соотношению ионов водорода, парциального напряжения двуокси углерода (PCO_2) и концентрации бикарбонатов. Это взаимодействие представлено уравнением Гендерсона (2), которое составляет основу расчетов первичных и вторичных нарушений кислотно-основного состояния. Из уравнения видно, что H^+ , pCO_2 и HCO_3^- находятся в прямой пропорциональной зависимости друг от друга:

$$\text{H}^+ (\text{нмоль / л}) = 24 (\text{pCO}_2 (\text{мм рт. ст.}) / \text{HCO}_3^- (\text{ммоль / л})). \quad (2)$$

Из уравнения 2 следует, что концентрация водорода пропорциональна напряжению двуокси углерода и находится в обратной зависимости от содержания бикарбоната. Оценка взаимоотношения водорода, двуокси углерода и бикарбоната важна для понимания патофизиологии гомеостаза водорода.

Водород как биологический маркер

В последние годы в области гастроэнтерологии широко применяется тест на концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе. Физиологические параметры колеблются от 2 до 20 ppm, что зависит от измерительной аппаратуры. У больных с нарушением микробиоты вследствие избыточной колонизации микроорганизмов на поверхности слизистой толстой кишки происходит повышенный синтез водорода. Данные изменения в микробиоте кишечника можно выразить при помощи дыхательного теста с H_2 . В эксперименте на крысах установлена зависимость между метаном и водородом при изменении микробиоты. В дальнейшем эти данные были подтверждены результатами клинического исследования с участием пациентов с синдромом раздраженной кишки (СРК) [2].

Таким образом, тест на концентрацию водорода в выдыхаемом воздухе может быть рассмотрен в качестве биологического маркера, свидетельствующего о нарушении микробиоты. Перспективным направлением при этом является ранняя диагностика онкологических заболеваний желудка и кишечника. Доля в конденсате выдыхаемого воздуха метана и водорода может быть рассмотрена как один из вероятных диагностических тестов ранней диагностики раковых заболеваний желудка и кишечника.

Также следует подчеркнуть, что водород как биологический маркер стал широко использоваться в клинической практике. В первую очередь это касается оценки баланса кислот и щелочей с позиции гомеостаза водорода; избыточная продукция ионов водорода характерна для ацидоза, и напротив, сниженная концентрация — для алкалоза. Эта часть клинической биохимии является эссенциальной при оценке как критических состояний, так и при плановом обследовании больного. Дыхательный тест с оценкой концентрации водорода в выдыхаемом воздухе нашел

свое применение в гастроэнтерологии и является маркером нарушения микробиоты кишечника. Также дыхательный тест стал рассматриваться в качестве одного из маркеров в диагностике злокачественных новообразований желудка и кишечника. Перспективным направлением может служить сочетанное определение метана и водорода, которые синтезируются микробиотой толстой кишки. На сегодняшний день проведены пилотные исследования водорода как теста для оценки микроциркуляции и оксидативного стресса (ОС). Возможны и другие области медицины, в которых водород может быть рассмотрен в качестве диагностического маркера.

Водород как биологический маркер широко применяется в диагностическом процессе. Наиболее часто в клинической практике проводится исследование баланса кислот и оснований с целью определения нарушений в гомеостазе большого человека. Так, устанавливается ацидоз или алкалоз, что позволяет скорректировать диагноз и назначить патогенетическую терапию. Рекомендуется исследовать pH всех биологических жидкостей, которые получают в процессе диагностики легочных (жидкость плевральной полости) и сердечных (перикардит) заболеваний; заболеваний печени (перитонит); спинномозговой жидкости, а также мочи. В настоящее время в научных целях исследуют выдыхаемый воздух на предмет концентрации водорода. При ахлогидрии в выдыхаемом воздухе практически не содержится водорода, в то время как при СРК и заболеваниях тонкой кишки наблюдается избыточная продукция водорода, что отражается в результатах дыхательного теста.

Роль водорода в регуляции микроциркуляции и его влияние на оксидативный стресс

В настоящее время завершилось исследование Д.Д. Поздняковой по изучению роли водорода в регуляции микроциркуляции, а также его влияние на ОС. Исследование влияния водорода на микроциркуляцию проводилось у больных с постковидным синдромом (ПКС). Необходимо подчеркнуть, что эндотелиит является ведущим патогенетическим механизмом в развитии ПКС. Ингаляционная аппликация 3,5%-ного водорода в дыхательной смеси проводилась в течение 60 мин, как диагностический тест — в течение 15 мин. Микроциркуляция артериол, венул оценивалась с помощью капилляроскопии. У большинства обследованных отмечены положительные изменения как линейной, так и объемной скорости микроциркуляции венул и артериол. По данным этого исследования водород демонстрировал сходные данные с таковыми, полученными после ингаляции оксида азота. Таким образом, открыта новая перспектива использования водорода и его влияния на микроциркуляцию.

Эффективность терапии водородом позволяет установить капилляроскопия. Исходя из антиоксидантных свойств водорода оценено его влияние на параметры ОС. При этом получено подтверждение предположения о том, что водород в дозе $< 4\%$ оказывает

выраженное антиоксидантное влияние на ОС, однако продолжительность этого эффекта небольшая (около 2 ч). При этом констатировано развитие синдрома «рикошета» (*rebound phenomenon*), что необходимо учитывать при терапии водородом.

Разработка диагностического алгоритма для оценки персонализированной терапии водородом

С практической точки зрения для оценки персонализированной терапии водородом важна разработка диагностического алгоритма. На сегодняшний день водород назначается в различных формах — от ингаляций до ванн с водородной водой, что можно считать этапом эмпирического назначения медицинского газа. Следует подчеркнуть, что всеми исследователями, представившими свой клинический опыт, отмечена его высокая степень безопасности. Однако следует предупредить, что в некоторых случаях назначаются высокие дозы водорода, тогда как из курса фундаментальной физики известно, что при превышении 4%-ной концентрации водород взрывоопасен.

Исторически технология с применением водорода нашла широкое применение в химической промышленности для производства аммиака, соляной кислоты, метилового спирта и восстановления металлов и оксидов. Особое место занимает участие водорода в энергетических процессах. Так, академиком *Н.Г.Басовым* разработан водородный двигатель для самолетов (рис. 2). Самолет на водородном топливе летал несколько лет по трассе Москва — Прага, но преждевременная смерть ученого оказала негатив-



Рис. 2. Академик Н.Г.Басов за экспериментом
Figure 2. Academician N.G. Basov during the experiment

ное влияние на дальнейшее развитие этого перспективного направления.

Водород в клинической практике

В 2007 г. интерес к медицинскому применению водорода с лечебной целью резко возрос [3]. По данным работы японского биолога *S. Ohta et al.* показано, что при использовании молекулярного водорода значительно снижаются повреждения, наступающие вследствие ишемии / перфузии [4]. На современном этапе положительный терапевтический эффект молекулярного водорода получен при лечении 170 заболеваний (рис. 3).

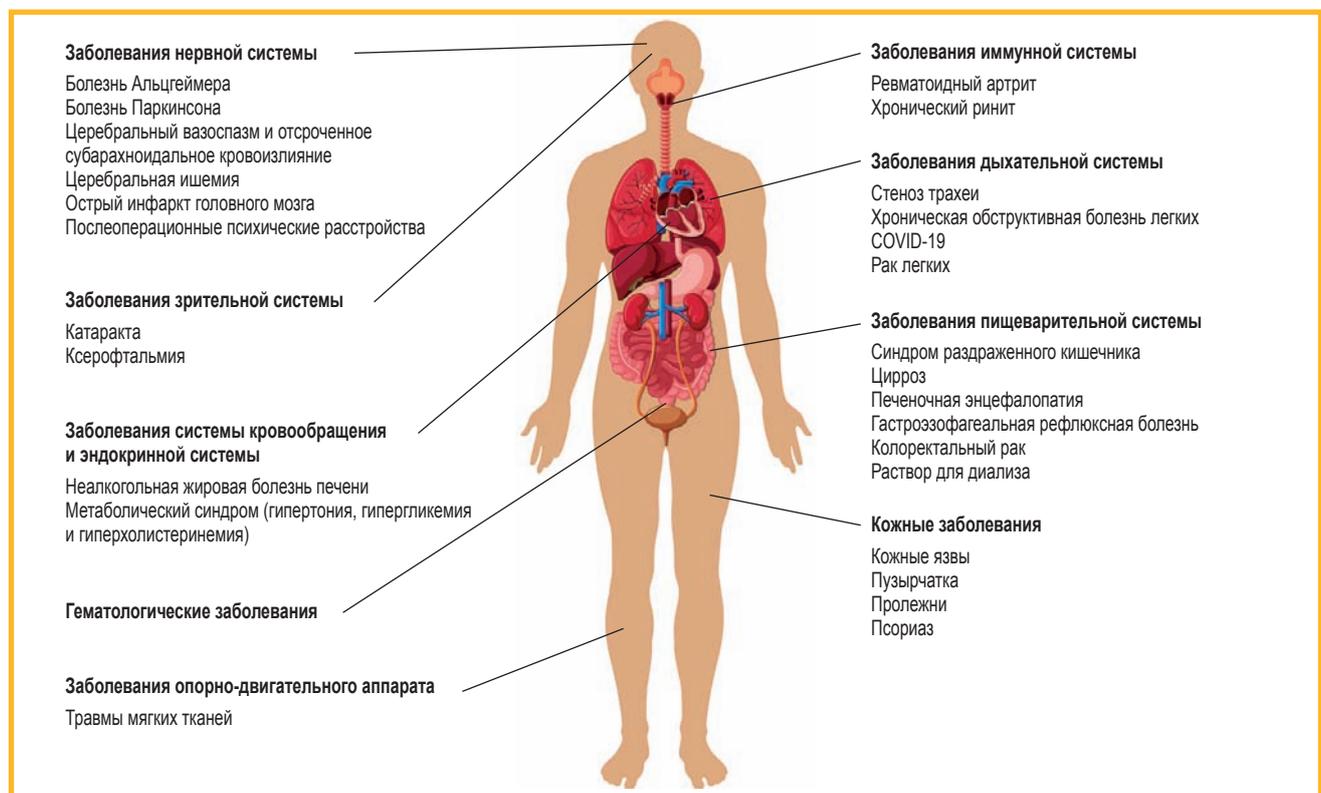


Рис. 3. Применение водорода в клинической практике при лечении различных заболеваний
Figure 3. The use of hydrogen in clinical practice in the treatment of various diseases

Эффективность молекулярного водорода и отсутствие нежелательных реакций

К настоящему времени опубликовано свыше 2 000 работ, в которых представлен клинический материал по эффективности молекулярного водорода, при этом ни в одной работе не содержится сведений о нежелательных реакциях у человека на его применение. На чем основан такой высокий терапевтический эффект молекулярного водорода? В работе *S. Ohta* и других исследованиях указывается на антиоксидантные, противовоспалительные, антиапоптотические и иммунологические свойства водорода, однако механизм антиоксидантной активности долгое время не был определен [4, 5]. *Z. Jin* (2023) опубликована работа, в которой раскрыта биосенсорная функция водорода, которая реализуется через комплекс двухвалентного железа, входящего в состав гема и порфирина, после чего следует реакция с гидроксильным радикалом [6]. На рис. 4 представлена последовательность образования водорода как биосенсора.

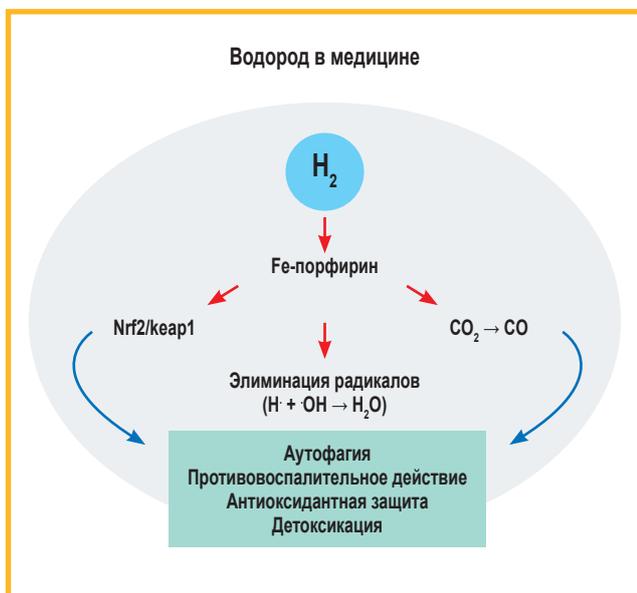


Рис. 4. Последовательность образования водорода как биосенсора
Figure 4. Reaction sequence that medicates hydrogen biosensor

С этой реакцией связаны и другие патогенетические механизмы действия водорода – аутофагия, противовоспалительное и антиоксидантное действие, детоксикация. В настоящее время активно изучается влияние водорода на ОС и нитрозативный стресс (НО). Необходимо отметить патогенетическую роль водорода при ОС и НО, а также основную роль в регуляции этих биологических процессов водородом (рис. 5).

Взаимодействие водорода и оксида азота

Большой интерес вызывает взаимодействие водорода и оксида азота. Кинетическая активность метаболизма оксида очень высока – в течение нескольких минут он трансформируется в диоксид азота. Комплекс водоро-

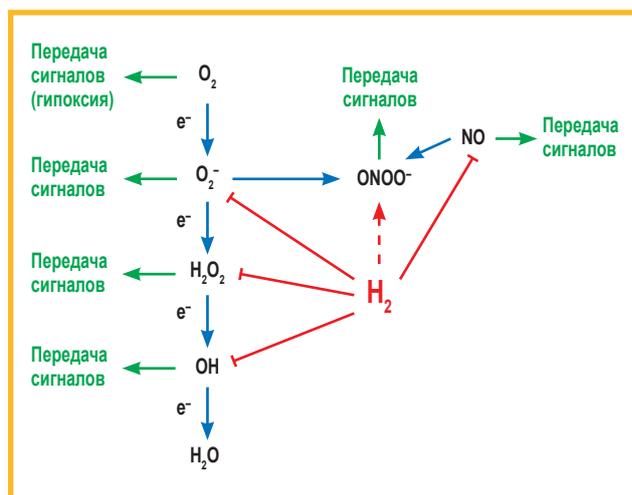


Рис. 5. Патогенетическая роль водорода при окислительном и нитрозативном стрессе
Figure 5. Pathogenetic role of hydrogen in oxidative and nitrosative stress

да и оксида азота пролонгирует действие последнего. Следует подчеркнуть, что водород нейтрален по отношению к перекиси водорода как одному из звеньев ОС.

Первое исследование по ингаляции водорода проведено *T. Cavallo* в 1798 г. с целью облегчения тяжелого состояния больного, который страдал туберкулезом легких с признаками дыхательной недостаточности [7]. Однако в течение длительного времени с медицинской целью водород не применялся. Ситуация резко изменилась в период пандемии COVID-19. Основной причиной смерти при этом заболевании являлся синдром дыхательных расстройств, который у значительной части больных оказался резистентным к обычным методам респираторной поддержки, включая оксигенотерапию.

В Китае водород был включен в 7-ю редакцию клинических рекомендаций (*Chinese Clinical Guidance, 7th edn*), а Фармакопейными комитетами Китая, Японии и США применение обогащенной водородом воды зарегистрировано в качестве лекарственного средства.

Эффективность ингаляций водорода продемонстрирована также у тяжелых больных, у которых развился респираторный дистресс-синдром. Эта тема стала предметом научной дискуссии, при этом была высказана гипотеза, построенная на антиоксидантной активности водорода. При ингаляционном введении водорода отмечено предотвращение «цитокинового шторма», за которым следовало развитие респираторного дистресс-синдрома. «Цитокиновому шторму» предшествует возрастающая напряженность ОС, поэтому логично предположить патогенетическую роль водорода как одного из самых активных антиоксидантов.

Отечественный клинический опыт включает в себя наблюдение за > 3 000 пациентов с ПКС. Основными клиническими проявлениями ПКС являются когнитивные нарушения, нарушение структуры сна, резкое снижение толерантности к физическим нагрузкам,

состояние тревоги и одышка. Ингаляционная терапия 4%-ным молекулярным водородом быстро приводила к улучшению качества сна, восстанавливалась работоспособность, возрастала толерантность к физическим нагрузкам (что фиксировалось при проведении 6-минутного шагового теста), приходили в норму физиологические параметры кислородного статуса; больных переставала беспокоить одышка.

В целом необходимо подчеркнуть позитивное влияние ингаляций водородом на качество жизни больных с ПКС. По данным клинического наблюдения отсутствие позитивного результата на ингаляционную терапию водородом выявлено приблизительно у 1 из 10 пациентов. Также по результатам исследования параметров ОС у отдельных индивидуумов установлен минимальный эффект — не выявлено снижения показателей ОС и повышения антиоксидантной защиты. При интерпретации этих клинических данных отмечено, что у отдельных пациентов с ПКС сформирована резистентность к терапии водородом. Возможно, это связано с тем, что в процессе формирования ОС накапливается перекись водорода (H_2O_2), а водород не вступает в химическую реакцию с этим соединением. Однако следует подчеркнуть, что у некоторых больных может наблюдаться эффект резистентности к терапии молекулярным водородом. Исследования микроциркуляции и параметров ОС и антиокислительного потенциала позволили индивидуализировать дозу и продолжительность экспозиции водорода.

Кинетика ингаляционного и перорального пути аппликации водорода разные. По данным клинического наблюдения сделан вывод о том, что действие водорода на организм человека при ингаляционном пути его введения продолжается в среднем 120 мин, по истечении этого времени показатели вновь возвращаются к исходному уровню, т. е. формируется синдром «рикошета». Феномен «рикошета» диктует необходимость назначать комбинированную терапию: ингаляционный путь введения H_2 сочетать с пероральным приемом насыщенной водородом воды [8]. Вопрос о комбинированном назначении водорода обсуждается *Yu.Xie* и *G.Song* [9].

Применение молекулярного водорода при респираторных и онкологических заболеваниях

При стенозе трахеи жизнеугрожающим состоянием является одышка инспираторного характера. *J.Zhang et al.* добились снижения резистентности дыхательного потока во время инспирации за счет ингаляции молекулярного водорода, который назначался в режиме H_2-O_2 (66 % — H_2 и 33 % — O_2), концентрация водорода не превышала 4 % [10, 11].

F.Vargas et al. (2005) обсуждается проблема низкой эффективности респираторной поддержки в период обострения у лиц с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), включая такие методы, как кислородотерапия, неинвазивная вентиляция легких, а также применение гелий-кислородной смеси. Ингаляции водорода были применены также *J.Zhang*

et al. у больных с респираторной недостаточностью, развившейся вследствие обострения ХОБЛ, при этом отмечен быстрый эффект, а проявления дыхательной недостаточности купированы. Исследователями проведен сравнительный анализ различных методов респираторной поддержки и высказано мнение в пользу применения водорода.

В последние годы внимание ученых сконцентрировано на применении водорода при онкологических заболеваниях. По результатам фундаментальных исследований показано, что среди плейотропных свойств водорода следует рассматривать его абскопальный эффект. Водород действует на функциональное состояние Т-клеточного иммунитета таким образом, что лимфоциты начинают реагировать на раковые клетки как чужеродные структуры [12].

В настоящее время тема медицинского назначения водорода у онкологических больных является одной из самых обсуждаемых. *H.Xu et al.* проводились ингаляции водородом в сочетании с кислородом. Проведено исследование эффективности ингаляций молекулярного водорода у больных раком легких III–IV стадии. При терапии водородом наблюдались стабилизация онкологического процесса и минимизация нежелательных реакций на химиотерапевтические препараты.

В последние несколько лет исследование терапевтических эффектов в онкологии и радиобиологии стали носить приоритетный характер. Этому предшествовали единичные наблюдения за больными раком III–IV стадии разной локализации. Выявлены многочисленные случаи улучшения качества жизни больных, повышения толерантности к проводимой химиотерапии, заметное снижение прогрессии опухолевого процесса и редукции метастазов. В 2024 г. опубликована монография китайских ученых «Водород: регулирование рака. Теория и практика» под редакцией *Сюй Кэчэн* [13], в которой обобщен опыт ведущих специалистов Китая и Японии по применению молекулярного водорода при онкологических заболеваниях. Специальные разделы монографии посвящены раку легких, колоректальному раку, лимфоме, гепатоцеллюлярному раку, раку поджелудочной железы и другим локализациям. Китайские ученые пришли к выводу, что терапия водородом является «... новой цивилизацией здоровья больных раком».

Естественно, возникает вопрос о научном обосновании терапевтического применения водорода. Авторами пилотных исследований подтверждено, что водород обладает уникальными свойствами и рядом биологических эффектов, оказывает антиоксидантное действие (особенно это проявляется в элиминации гидроксильных радикалов (группа ОН)), а также противовоспалительное, антиапоптотическое и антипролиферативное действия.

Онкологические заболевания, занимающие лидирующие позиции по числу унесенных жизней, включены Всемирной организацией здравоохранения в список хронических неинфекционных заболеваний наряду с сердечно-сосудистыми патологиями, сахарным диабетом (СД) и ХОБЛ, являющихся основными

причинами смерти в мире. Основная проблема при онкологических заболеваниях заключается в распространении злокачественного процесса, метастазировании и резистентности раковых клеток к химиотерапевтическим лекарственным средствам, поэтому научные исследования направлены на поиск методов снижения токсических эффектов и преодоление резистентности клеток новообразования к химиотерапевтическим лекарственным средствам. *A.K.Rouzbehani et al.* (2023) проводился анализ клинических и фундаментальных основ применения водорода в онкологической практике [14]. В пилотные исследования терапевтического потенциала молекулярного водорода включались больные раком терминальной стадии. По результатам исследований отмечалось, что молекулярный водород может обладать антипролиферативной активностью в отношении некоторых видов рака, однако требуются дальнейшие исследования.

Особое внимание уделяется влиянию водорода на иммунный статус онкологических больных — это новое направление в исследовании функций водорода. В исследованиях *J.Cai et al.* (2008), *Y.Hong et al.* (2014), *Y.M.Adzavon et al.* (2022) показано, что при назначении водорода снижается экспрессия проапоптотического фактора В-клеточной лимфомы-2, ассоциированной с Х-протеином, каспасом-3, -8, -12, в то же время повышается экспрессия антиапоптотических факторов [15–17]. В иммунной системе человека происходят изменения функций Т-лимфоцитов. Т-клеточный иммунитет начинает реагировать на чужеродные раковые клетки. Этот ответ иммунной системы обозначен как биологический абскопальный эффект.

Ведутся исследования по изучению терапевтических эффектов водорода при онкологии желудка и кишечника. *M.Kondo et al.* (2023) проведено пилотное исследование с участием больных колоректальным раком в стадии метастазирования и резистентности к терапии [18]. Показано, что в некоторых случаях рост опухоли приостанавливался, а метастазы подверглись обратному развитию. У двоих больных диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома с метастазами. Больные получали обогащенную водородом воду (концентрация водорода составила 1,5 ppm) в количестве 550 мл 3 раза в сутки в течение 3 мес. В результате терапии отмечена нормализация уровня карциноэмбрионального и карбогидратного антигенов. Теория такой тактики основана на представлении о том, что водород способен оказывать влияние на программу клеточной смерти (PD-1). При терапии молекулярным водородом происходит снижение пероксид-пролифилирующего активатора рецептора-γ при участии кофактора-1α, при этом Т-лимфоциты начинают реагировать на чужеродные белковые структуры.

Какое место занимает водород в противораковой программе? Отмечено положительное влияние водорода на тревожно-депрессивное состояние онкологических пациентов. Водород не является прямым антиканцерогенным лекарственным средством, но, оказывая влияние на тревожно-депрессивное состояние больного, улучшает вентиляционную функцию легких, позитивно действует на микробиоту кишеч-

ника, выполняет адьювантную роль в существующих противораковых программах. Сегодня место водорода определено в качестве вспомогательного лечения, а его применение не является альтернативой существующим радиологическим и химиотерапевтическим лекарственным средствам.

Метаболизм водорода

Как было отмечено, в организме человека ежедневно метаболизируется порядка 40–80 ммоль водорода и столько же экскретируется с мочой. В случае избытка водород элиминируется через дыхательные пути во время акта выдоха. Следует подчеркнуть, что в метаболизме водорода важное патогенетическое значение имеет функция почек, а его основная роль сводится к регенерации бикарбонатов, которые свободно проходят через мембрану клубочка почки, а их содержание в первичной моче эквивалентно таковому в плазме крови. Водород через ионы натрия трансформирует бикарбонаты в интерстициальную ткань, в дальнейшем бикарбонат поступает в систему кровообращения. Таким образом осуществляется регенерационная функция водорода в поддержании баланса кислот и оснований.

Кишечник является органом, в котором при участии микробиоты происходит синтез ионов водорода, при этом > 70 % эндогенного водорода синтезируется микробиотой толстой кишки. Необходимо подчеркнуть роль и других отделов желудочно-кишечного тракта в метаболизме водорода. В желудке происходит синтез ионов водорода, которые вступают в реакцию с ионами хлора, образуя соляную кислоту. Под воздействием водорода активизируется пептид грелин, играющий важную роль в формировании центральных механизмов насыщения пищей. В формировании гомеостаза организма водороду принадлежит важная роль — поддержание баланса кислот и оснований. При респираторном ацидозе происходит повышенная выработка ионов водорода, что связано с адаптацией организма человека к воспалительному процессу. Выраженный ОС и поступление значительного количества активных форм кислорода обуславливают избыточную продукцию водорода как антиоксиданта, обладающего противовоспалительным эффектом.

Активное изучение роли водорода в функционировании желудка и кишечника началось после того, как *Chen et al.* (1998) была продемонстрирована диагностическая ценность дыхательного водородного теста. Границы содержания водорода в выдыхаемом воздухе человека уже обсуждались. По результатам исследований с применением дыхательного теста продемонстрировано его диагностическое значение при СРК, избыточном росте микрофлоры кишечника, печеночной недостаточности. *K.Yokoyama et al.* (2022) было установлено, что уровень водорода в выдыхаемом воздухе коррелирует с функциональной активностью печени, определенной по классификации Чайлд–Пью. Тест с водородом в выдыхаемом воздухе оказался чувствительным в диагностике ахлогидрии [19] — состояния, при котором клетки желудка

теряют способность синтезировать соляную кислоту, что может свидетельствовать об избыточной колонизации микроорганизмами поверхности слизистой тонкой и толстой кишки, печеночной энцефалопатии. Также этот тест может использоваться при диагностике рака желудка. Естественно, для установления специфичности и чувствительности теста с водородом необходимы строгие клинические исследования.

Одним из актуальных направлений в изучении роли водорода является его положительное влияние на микрофлору желудочно-кишечного тракта. Клиническая эффективность обогащенной водородом воды продемонстрирована *A. Tamasawa et al.* (2015) в 3-месячном исследовании с участием больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) ($n = 84$). Применение обогащенной водородом воды показало ее эффективное влияние на основные клинические проявления ГЭРБ [20].

По результатам исследования с участием больных СД 2-го типа, проведенного *T. Osonoi et al.* (Япония), установлено, что уровень $\text{II-1}\beta$ mRNA в нейтрофилах периферической крови снижается при назначении акарбозы и ингибитора α -глюкозидазы. Это происходит у больных СД под воздействием водорода, который в данном случае синтезируется в клетках тонкой кишки. У всех пациентов доза противодиабетических лекарственных средств была снижена. По результатам отечественного пилотного исследования, в ходе которого больные СД 2-го типа получали водородные ванны, установлено, что у небольшого числа больных снизился уровень гликированного гемоглобина и нормализовался уровень глюкозы. Однако следует отметить, что данное исследование необходимо развить до уровня рандомизированного.

Молекулярный водород в радиобиологии

Перспективной областью применения терапии молекулярным водородом, которая проводится с целью минимизации побочных реакций, включая острый радиационный синдром, является радиобиология. К побочным реакциям относятся гематологический синдром, кожные проявления, кровоизлияния в головной мозг и раннее развитие атеросклероза.

Протективное действие ингаляционного молекулярного водорода на мышцах изучалось в экспериментальной работе *J. Vukovicova et al.* [21]. Протективный эффект оценивался по биологическим маркерам поражения почек, печени, метаболическим показателям; по содержанию сукциндегидрогеназы судили о токсическом действии ионизирующей радиации на клеточном уровне. При этом отмечено существенное преимущество молекулярного водорода в сравнении с эффектом витамина Е и биодобавки, полученной из *Laminaria digitata*. Сделан вывод о радиопротективном действии водорода и его антиоксидантных свойствах. Подчеркивается его действие не только на субстанции ОС, но и влияние на НО, т. е. значительное снижение концентрации пероксинитрита (ООНО) — основного маркера этого биологического процесса.

По результатам анализа терапевтических программ клинического применения водорода продемонстрировано, что аппликация водорода включает в себя разные формы его доставки в организм человека: ингаляции, прием обогащенной водородом воды, внутривенное и внутрикостное введение раствора водорода, раствор для гемодиализа, водородные капли, применяемые в офтальмологии и оториноларингологии. Каждая аппликационная форма водорода имеет свою кинетическую характеристику. Быстрое проникновение водорода в организм человека происходит при ингаляционном пути введения, в то время как при пероральном приеме водородной воды его кинетика растянута во времени. Однако фармакокинетические исследования по применению водорода находятся на начальном этапе [22, 23].

Наибольший опыт терапии водородом накоплен при лечении больных, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. По данным собственных наблюдений, водород оказался эффективным средством при лечении ПКС в острый период. Необходимо подчеркнуть, что пандемия, вызванная SARS-CoV-2, явилась стимулом к поиску альтернативных методов лечения.

Заключение

Таким образом, показано, что эффективность молекулярного водорода при лечении многочисленных заболеваний не оставляет сомнений. В работе представлены основные характеристики метаболизма водорода и его гемостатическая функция, молекулярный водород рассмотрен также в качестве биологического маркера при диагностике многочисленных заболеваний. Проведен анализ клинического применения водорода при заболеваниях респираторной системы, представлены данные клинических исследований в гастроэнтерологии, онкологии и радиобиологии, рассмотрено влияние водорода на иммунный статус человека, приведены основные данные по лекарственным свойствам водорода.

В работе также обсуждались новые подходы к исследованию диагностических возможностей водорода. Так, при ингаляционном пути доставки водорода изменяется микроциркуляция, что можно установить с помощью капилляроскопии. Исследование параметров окислительного теста позволяют выявить синдром «рикошета» и индивидуальную реакцию больного на терапию водородом. Диагностическая программа, включающая реакцию микрососудистого русла, ОС и НО, позволяет персонализировать терапию водородом.

В настоящее время использование молекулярного водорода в различных областях медицины активно изучается по данным экспериментальных биологических опытов и клинических исследований.

Литература / References

1. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. 6-е изд. М.: Бином; 2023. / Marshall V.J. [Clinical biochemistry]. 6th Edn. Moscow: Binom; 2023 (in Russian).

2. Medvedev O., Ivanova A.Yu., Belousova M. A. et al. Differential effects of carbohydrates on the generation of hydrogen and methane in low- and high-methane-producing rats. In: Slezak J., Kura B., eds. *Molecular hydrogen in health and disease*. Cham: Springer; 2024. Vol. 27: 339–358. DOI: 10.1007/978-3-031-47375-3_20.
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. Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial diseases. *Bochim. Biophys. Acta.* 2012; 1820 (5): 586–594. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.05.006.
5. Slezak J., Kura B., eds. *Molecular hydrogen in health and disease*. Cham: Springer; 2024. DOI: 10.1007/978-3-031-47375-3.
6. Jin Z., Su Y., Lv H. et al. Review of decompression damage of the polymer liner of the type IV hydrogen storage tank. *Polymers (Basel)*. 2023; 15 (10): 2258. DOI: 10.3390/polym15102258.
7. Cavallo T. An assay on the medicinal properties of factitious airs: with an appendix on the nature of blood. London; 1798. Available at: <http://nl.sub.uni-goettingen.de/id/0209301000?origin=/collection/nlh-ecc>
8. Sobue S., Yamai K., Ito M. et al. Simultaneous oral and inhalational intake of molecular hydrogen additionally suppresses signaling pathways in rodents. *Mol. Cell. Biochem.* 2015; 403 (1-2): 231–241. DOI: 10.1007/s11010-015-2353-y.
9. Xie Y., Song G. The clinical use of hydrogen as a medical treatment. In: Slezak J., Kura B., eds. *Molecular hydrogen in health and disease*. Cham: Springer; 2024. Vol. 27: 93–111. DOI: 10.1007/978-3-031-47375-3_6.
10. Liu C., Kurokawa R., Fujino M. et al. Estimation of hydrogen concentration in rat tissue using an airtight tube following the administration of hydrogen via various routes. *Sci. Rep.* 2014; 4: 5485. DOI: 10.1038/srep05485.
11. Zhang J., Liu C., Tai M., Qu K. Effect of hydrogen gas on the survival rate of mice following global cerebral ischemia (Shock 37 (6), 645–652, 2012). *Shock*. 2012; 38 (4): 444. DOI: 10.1097/shk.0b013e-318268deb2.
12. Dole M., Wilson F.R., Fife W.P. Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer. *Science*. 1975; 190 (4210): 152–154. DOI: 10.1126/science.1166304.
13. Кэчэн С. Водород: регулирование рака. Теория и практика. 2024. / Kecheng S. [Hydrogen: regulating cancer. Theory and practice]. 2024 (in Russian).
14. Rouzbehani A.K. et al. Hydrogen as a potential therapeutic approach in the treatment of cancer: from bench to bedside. In: Slezak J., Kura B., eds. *Molecular hydrogen in health and disease*. Cham: Springer; 2024. Vol. 27: 207–230. DOI: 10.1007/978-3-031-47375-3_14.
15. Cai J., Kang Z., Liu W.W. et al. Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model. *Neurosci Lett.* 2008; 441 (2): 167–172. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.05.077.
16. Hong Y., Shao A., Wang J. et al. Neuroprotective effect of hydrogen-rich saline against neurological damage and apoptosis in early brain injury following subarachnoid hemorrhage. *PlosOne*. 2014; 9 (4): e96212. DOI: 10.1016/j.neulet.2008.05.077.
17. Adzavon Y.M., Xie F., Yi Y. et al. Long-term and daily use of molecular hydrogen reprogramming of liver metabolism in rats by modulating NADP/NADPH redo pathways. *Sci. Rep.* 2022; 12 (1): 3904. DOI: 10.1038/s41598-022-07710-6.
18. Kondo M., Hayama T., Matsuoka D. The evaluation of preventive effects of cancer progression by molecular hydrogen plus silver ion (Ag+) in elder patients with recurrent colorectal carcinomas: a pilot study. Available at: <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4gERVlq9/>
19. LeBaron T.W., Sharpe R., Paytakovich F.A., Artamonov M.Yu. Hydrogen from stars to fuel to medicine. In: Slezak J., Kura B., eds. *Molecular hydrogen in health and disease*. Basel: Springer; 2024: 1–20. DOI: 10.1007/978-3-031-47375-3_1.
20. Tamasawa A., Mochizuki K., Hariya N. et al. Hydrogen gas production is associated with reduced interleukin 1 mRNA in peripheral blood after a single dose of acarbose in Japanese type 2 diabetic patients. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 762: 96–101. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.051.
21. Vikovicova J. et al. Molecular hydrogen: a new protective tool against radiation-induced toxicity. In: Slezak J., Kura B., eds. *Molecular hydrogen in health and disease*. Cham: Springer; 2024. Vol. 27: 155–168. DOI: 10.1007/978-3-031-47375-3_10.
22. Ichihara G., Katsumata Y., Moriyama 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.
23. Sano M., Ichihara G., Katsumata Y. et al. Pharmacokinetics of a single inhalation of hydrogen gas in pigs. *PLoS ONE*. 2020; 15 (6): e0234626. DOI: 10.1371/journal.pone.0234626.

Поступила: 21.08.24

Принята к печати: 02.09.24

Received: August 21, 2024

Accepted for publication: September 02, 2024

Информация об авторе / Author Information

Чучалин Александр Григорьевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)

Alexander G. Chuchalin, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Hospital Internal Medicine, Pediatric Faculty, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Chairman of the Executive Board of Russian Respiratory Society; tel.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5070-5450>)