https://doi.org/10.18093/0869-0189-2024-34-1-7-18

Check for updates

Современные взгляды на функциональную роль водорода и его кинетику в человеческом организме

О.С.Медведев [1, 2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации: 119991, Россия, Москва, ул. Ленинские Горы, 1

[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, 15А

Резюме

Целью обзора явилось представление исторических данных об открытии водорода и краткое изложение его физических свойств, составляющих основу применения в воздухоплавании. Приводятся сведения о применении водорода как биологически нейтральной молекулы в медицине в качестве диагностического индикатора проникающих ран желудочно-кишечного тракта, определения локального кровотока методом водородного клиренса, использования водородного дыхательного теста для диагностики мальабсорбции и непереносимости углеводов, ахлоргидрии, диагностики синдрома избыточного бактериального роста, оценки биодеградации магний-содержащих имплантов, времени ороцекального транзита, при глубоководных погружениях. Анализируются причины резкого повышения интереса врачей к изучению биологической роли водорода после открытия группой японских ученых (2007) его антиоксидантных свойств. С целью повышения антиоксидантной защиты организма приводятся данные работ последних лет о способах повышения его концентрации в организме при введении экзогенного газа путем ингаляций, назначении насыщенных водородом воды (ВНВ) или физиологического раствора. Особое внимание уделено критическому анализу исследований по изучению кинетики водорода при разных путях его концентрации в крови и тканях, ингаляции и применении ВНВ. На основании анализа опубликованных работ дается обоснование наибольшей перспективности применения молекулярного водорода при окислительном стрессе в тканях кишечника, печени и легких, т. к. именно в этих тканях создается наивысшая его концентрация. Показано также, что при ферментации углеводов увеличивается продукция водорода микробиотой кишечника. С учетом появления на рынке большого количества генераторов молекулярного водорода суммируются данные о требованиях к их безопасности. Представления о применении молекулярного водорода с целью антиоксидантной защиты организма в кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии и других областях медицины базируются на современных взглядах на механизмы антиоксидантных, антиапоптических, цитопротективных и противовоспалительных эффектов водорода. Особое внимание уделяется анализу экспериментальных и клинических работ, посвященных применению водорода при острых и хронических поражениях легких, терапии острой и хронической инфекции COVID-19 (*COronaVIrus Disease* 2019). **Заключение.** На основании анализа литературы и ряда собственных данных сделан вывод о безопасности и перспективности клинического применения молекулярного водорода в широком диапазоне концентраций при многих заболеваниях, основу патогенеза которых составляет оксидативный стресс. Особо отмечена необходимость дополнительных исследований с целью уточнения режима, периодичности, длительности и концентраций применяемого водорода, персонифицированного подхода к сочетанию эндогенного (из микробиоты кишечника) и экзогенного водорода при различных заболеваниях.

Ключевые слова: молекулярный водород, ингаляция, вода, насыщенная водородом, кинетика обмена, антиоксидант, пульмонология, COVID-19.

Конфликт интересов. Конфликт интересов автором не заявлен.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда, грант 22-13-00111.

© Медведев О.С., 2024

Для цитирования: Медведев О.С. Современные взгляды на функциональную роль водорода и его кинетику в человеческом организме. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 7–18. DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-7-18

Current views on the functional role of hydrogen and its kinetics in the human body

Oleg S. Medvedev [1, 2]

[1] Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation: ul. Leninskiye Gory 1, Moscow, 119991, Russia

[2] Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre of Cardiology Named After Academician E.I.Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Akademika Chazova 15A, Moscow, 121552, Russia

Abstract

The purpose of this overview was to present historical data on the discovery of hydrogen and a brief summary of its physical properties that form the basis for its use in aeronautics. Information is provided on the use of hydrogen, a biologically neutral molecule, in medicine as a diagnostic indicator for penetrating wounds of the gastrointestinal tract, the determination of local blood flow using the hydrogen clearance method, the use of the hydrogen breath test for the diagnosis of malabsorption and carbohydrate intolerance, achlorhydria, the diagnosis of bacterial overgrowth syndrome, the assessment of biodegradation of magnesium-containing implants, the orocecal transit time, and during deep-sea

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

diving. The reasons for the sharp increase in the doctors' interest in studying the biological role of hydrogen after the discovery of its antioxidant properties by a group of Japanese scientists (2007) are analyzed. In order to increase antioxidant protection of the body, data from recent research on ways to increase its concentration in the body through the supply of exogenous gas by inhalation or by administering hydrogen-rich water or saline solution is presented. Particular attention is paid to a critical analysis of studies on the kinetics of hydrogen by different routes, its concentration in blood and tissues, inhalation, and the use of hydrogen-rich water. Based on an analysis of publications, that the use of molecular hydrogen to relieve oxidative stress in the tissues of the intestines, liver and lungs is most promising, since its highest concentration is found in these tissues. Fermentation of carbohydrates has also been shown to increase the production of hydrogen by the intestinal microbiota. Considering that a large number of molecular hydrogen generators appeared on the market, the data on the requirements for their safety are summarized. Considerations on the use of molecular hydrogen for the purpose of antioxidant protection of the body in cardiology, gastroenterology, pulmonology, and other areas of medicine are based on modern views on the mechanisms of antioxidant, anti-apoptotic, cytoprotective, and anti-inflammatory effects of hydrogen. Particular attention is paid to the analysis of experimental and clinical research on the use of hydrogen in acute and chronic lung lesions, therapy of acute and chronic COVID-19 infection. **Conclusion.** Based on an analysis of the literature and our own data, a conclusion was drawn on the safety and prospects of the clinical use of molecular hydrogen in a wide range of concentrations in many diseases with the pathogenesis based on oxidative stress. In particular, the need for additional research was highlighted to clarify the regimen, frequency, duration and concentrations of hydrogen used, and a personalized approach to the combination of endogenous (from the intestinal microbiota) and exogenous hydrogen in various diseases.

Key words: Molecular hydrogen, inhalation, hydrogen-rich water, metabolic kinetics, antioxidant, pulmonology, COVID-19.
Conflict of interests. The author did not declare any conflicts of interests.
Funding. This study was sponsored by the Grant #22-13-00111 of the Russian Science Foundation.
© Medvedev O.S., 2024

For citation: Medvedev O.S. Current views on the functional role of hydrogen and its kinetics in the human body. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 7–18 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2024-34-1-7-18

Водород (H_2), занимающий первую ячейку в периодической таблице элементов Д.И.Менделеева, представляет собой самый легкий бесцветный газ без вкуса и запаха. Молекула водорода состоит из двух его атомов, ковалентно связанных друг с другом двумя электронами.

История открытия водорода

Существуют разноречивые мнения об открытии водорода. По мнению одних, впервые водород был случайно получен средневековым врачом и алхимиком *Philippus Aureolus Paracelsus* в 1520 г. в результате реакции металла с кислотой [1]. По мнению других авторов, настоящим первооткрывателем водорода является *Robert Boyle*, который в 1671 г. опубликовал результаты своих опытов по изучению свойств водорода [2].

В 1766 г. *Кавендиш* в издании Королевского общества Великобритании опубликовал свою исследовательскую работу под названием «Об искусственном воздухе». Помимо углекислого газа, в этой работе *Кавендиш* уделил внимание описанию водорода и показал, что если поджечь смесь водорода и воздуха, можно вызвать взрыв; исходя из этого, *Кавендиш* назвал водород «горючим воздухом» и отметил, что данный газ в 11 раз легче обычного воздуха и почти нерастворим в воде и щелочных растворах. В 1784 г. *Кавендишем* установлено, что при реакции двух объемов водорода и одного объема кислорода образуется вода.

Знаменитым французским химиком *Лавуазье* (1787) сделан вывод о том, что вода не является элементом, как предполагал *Кавендиш*, а есть вещество, состоящее из водорода и кислорода. Он назвал этот газ *hydrogen*, что означает «элемент, генерирующий воду». Трагической страницей в истории изучения водорода стала казнь 50-летнего *Лавуазье* на гильотине 8 мая 1794 г. [1, 2].

История применения водорода, основанного на его физических свойствах, в медицинской диагностике

Водород в воздухоплавании

Плотность газообразного водорода при нормальных условиях крайне низка, масса 1 л газа составляет только 0,089 г, что в 14 раз ниже, чем плотность воздуха. При этом шар, надутый водородом, значительно легче воздуха и обладает подъемной силой [3]. Впервые водород был практически применен в воздухоплавании. Француз *Жак Шарльз* (1783) создал первый воздушный шар. В дальнейшем создано огромное количество моделей воздушных шаров и дирижаблей, наполненных водородом. Взрыв огромного дирижабля «Гинденбург» в 1937 г. стал трагической демонстрацией взрывоопасности водорода и явился переломным моментом, который привел к отказу от подобного использования водорода. По данным литературы, безопасной концентрацией H_2 в воздухе, не поддерживающей горение является < 4,6 объемных процентов (концентрация растворенного вещества, измеряемая по объему), а в чистом кислороде – < 4,1 % [4]. Взрывоопасные концентрации водорода в смеси с воздухом или кислородом значительно выше и составляют > 10 %, что учитывается при создании дыхательных смесей с водородом [5]. Рядом фирм уже разработаны ингаляторы водорода, в которых на всех стадиях генерации его концентрация не превышает 10 % [6].

Водород для глубоководных погружений

Водород в составе дыхательной газовой смеси для водолазов предложено использовать для уменьшения нагрузки на дыхательные мышцы и профилактики осложнений при декомпрессии в виде газовой эмболии сосудов. Это основано на том, что вязкость

или сопротивление водорода дыханию самые низкие из всех газов и в ⩾ 2 раза ниже, чем вязкость азота или гелия [3].

Показано (1941), что при давлении 10 атм человек хорошо переносит дыхание газовой смесью, содержащей 97 % водорода и 3 % кислорода [7]. По результатам исследования [7] убедительно показана безопасность более широкого использования водорода в составе дыхательных смесей у человека. Через несколько лет шведскими исследователями газовые смеси с водородом использованы для предупреждения кессонной болезни и наркоза, вызываемого азотом при высоком давлении [8]. Для совершения сверхглубоких погружений на 500 и 700 м используются водород-гелий-кислородные смеси, которые являются взрывобезопасными и, кроме того, вызывают меньшую нагрузку на дыхательные мышцы в связи с малой вязкостью водорода. Концентрация водорода в дыхательной смеси при рекордно продолжительных (28 дней) глубоководных (700 м) погружениях человека составляла ⩽ 31,5 % [9].

Таким образом, результаты использования водорода в высоких концентрациях и под давлением ⩽ 70 атм убедительно свидетельствуют о безопасности его применения в медицине, особенно при низких концентрациях (< 4 %) и обычном атмосферном давлении.

Водород для диагностических целей

Первое сообщение об использовании ректальной инсуффляции (введения) водорода в кишечник для диагностики проникающих ранений опубликовано в 1888 г. американским профессором *N.Senn* [10].

Начиная с 1963 г., для регистрации локального кровотока стал широко использоваться метод водородного клиренса, основанный на введении в ткань двух близкорасположенных полярографических электродов, один из которых служил для генерации водорода (местный электролиз), а второй – для регистрации концентрации водорода. Динамика локального кровотока оценивалась при помощи изменений сигнала на измерительном электроде [11]. Метод позволяет измерять локальный кровоток в любых паренхиматозных органах, включая мозг, сердце, печень, двенадцатиперстную железу в стенке кишечника [12]. Логическим развитием метода клиренса водорода стало использование ингаляции водорода для регистрации кровотока в приводящих к ткани артериальных сосудах. Таким образом, уровень микроциркуляции оценивается при использовании локальной генерации водорода, тогда как снабжение органа или ткани артериальной кровью – при ингаляции водорода [13, 14]. Регистрация локального и регионарного кровотоков с помощью метода водородного клиренса осуществлялся как в эксперименте, так и в клинических условиях у людей с патологиями матки [15], инсультом [16] и другими [17]. Незамеченным, но крайне важным замечанием *J.S.Meyer* (1975) является утверждение, что у лиц с инсультом, обследованных в его клинике в 1972 и 1975 гг., положительные изменения данных электроэнцефалографии и клиническое улучшение состояния пациентов после внутриартериального введения глицерина не могло быть объяснено незначительным увеличением кровотока, однако авторы не обращали внимание на то, что кровоток в мозге определялся внутриартериальным введением насыщенного водородом физиологического раствора (НВФР) методом водородного клиренса! В то время водород считался нейтральной, неактивной молекулой!

Водород в качестве эндогенного биомаркера многие десятилетия широко используется в гастроэнтерологии для оценки функций желудочно-кишечного тракта. Большинство методов базируются на способности совокупности микроорганизмов кишечника (микробиоты) при ферментации преимущественно углеводов производить водород и ряд других газов. Первые сообщения о наличии водорода в составе кишечных газов относятся ко второй половине XIX в. [18]. К настоящему времени получено много информации о водород-генерирующих бактериях микробиоты, роли различных гидрогеназ в этом процессе, дифференцированном влиянии различных видов углеводов на процесс образования водорода [19, 20]. Существует линейная зависимость между скоростью образования водорода в кишке и его уровнем в выдыхаемом воздухе. Он всасывается в кровь из кишечника и около 21–65 % образованного в кишке водорода выделяется через легкие. Это является основанием для использования водородного дыхательного теста для неинвазивной оценки газообразующей функции микробиоты толстой кишки [21, 22].

Измерение уровня водорода в выдыхаемом воздухе применяется для определения времени ороректального транзита, диагностики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, лактазной недостаточности и мальабсорбции или непереносимости углеводов (фруктозы, лактозы, галактозы, сорбитола) [19, 23, 24].

Тест с регистрацией уровня водорода в выдыхаемом воздухе также используется для диагностики ахлоргидрии, состояния, при котором резко снижена или отсутствует секреция соляной кислоты париетальными клетками желудка. В 1985 г. опубликована первая работа, в которой использовались частицы магния для диагностики ахроргидрии [25]. Принцип такой диагностики основан на реакции магния с соляной кислотой, при которой выделяется водород:

$$Mg + 2HCl \rightarrow MgCl_2 + H_2.$$

В дальнейшем подобный метод использовался и в других клиниках [26, 27]. Реакция Mg, хотя и более медленно, чем при контакте с соляной кислотой, происходит и при его контакте с водой и биологическими жидкостями:

$$Mg + 2H_2O \rightarrow Mg(OH)_2 + H_2.$$

На основе подобной реакции по выделяемому водороду оценивается скорость биодеградации имплантов, содержащих магниевые сплавы [28, 29].

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Более подробно история открытия и изучения медико-биологических эффектов водорода, а также анализ публикационной активности ведущих лабораторий мира, работающих в этой области, представлены в обзорах 2023 г. [17, 30].

Открытие антиоксидантных свойств водорода и его применение в медицине

Со времени открытия водорода и до недавнего времени он считался биологически неактивной молекулой, регистрация которой в выдыхаемом воздухе или в средах организма лишь отражает происходящие там процессы, но не обладающей каким-либо влиянием на физиологические или патологические процессы, происходящие в организме.

В 1975 г. опубликовано исследование, которое прямо указывало на возможность активной роли водорода. Авторы работы в опытах на белых мышах с карциномой кожи показали, что пребывание в барокамере около 2 нед. с газовым составом H_2 – 97,5 % и O_2 – 2,5 % под давлением 8 атм оказывало выраженный противоопухолевый эффект, что по предположению авторов связано с антиоксидантным действием водорода и его способностью нейтрализовать гидроксильный радикал [31]. К сожалению, при попытке повторить результаты опытов *M.Dole* с другими видами опухолей у мышей положительного эффекта водорода под высоким давлением не получено [32].

В конце XX в. активно обсуждается вопрос о возможной физиологической роли водорода, образующегося в кишечнике при ферментации пищевых волокон. По мнению английских ученых, водород не имеет существенного значения для функционирования организма [33], в журнале "*Nature*" даже высмеивалась сама идея использования водорода в качестве терапевтического антиоксиданта [34], тогда как другими учеными в журнале "*Medical Hypotheses*" было высказано предположение о потенциальной антиоксидантной активности водорода на основании выраженного отрицательного окислительно-восстановительного потенциала, создаваемого водородом в воде [35].

В 2005 г. группой японских и американских ученых опубликована статья, где доказывается антиоксидантная активность водорода. Они создавали оксидативный стресс в печени у крыс внутрибрюшинным введением вещества 2,2'-*Azobis(2-amidinopropane) dihydrochloride* (AAPH), после чего крысам давали пить воду, насыщенную водородом (ВНВ). Показано, что у крыс, получавших «водородную воду», достоверно уменьшалось содержание окисленных форм ДНК (8-OHdG) в моче и снижался уровень малонового альдегида в печени [36], при этом убедительно подтверждалась гипотеза об антиоксидантной активности водорода. К сожалению, статья была опубликована в низкорейтинговом журнале "*Biosci Biotechnol Biochem*" (импакт-фактор – 1,175 (Q3), 2005) и не была высоко оценена специалистами.

Взрыв интереса к изучению антиоксидантных свойств водорода возник через 2 года после публикации статьи большой группы японских ученых под руководством профессора *Shigeo Ohta* в высокорейтинговом журнале "*Nature Medicine*" [37]. Отмечено, что при дыхании водородом в низкой (пожаробезопасной) концентрации 2–4 % значительно уменьшался объем инфаркта мозга на крысиной модели ишемии-реперфузии средней мозговой артерии. Кроме того, на культуре клеток показана способность водорода снижать концентрацию высокоактивных гидроксильных радикалов (^{-}OH), не оказывая влияния на содержание таких менее активных форм, как супероксидный радикал, оксид азота и перекись водорода, принимающих участие в регуляции ряда физиологических процессов. В последующие годы опубликовано около 2 000 статей, посвященных изучению молекулярного водорода в качестве терапевтического агента [17, 30].

Способы повышения концентрации водорода в организме и его кинетика

В настоящее время используется несколько способов применения водорода. Учет особенностей метода применения и кинетики водорода важны для планирования исследований с целью получения максимального положительного эффекта (рис. 1).

Кинетика обмена водорода в организме при различных путях введения

В экспериментальных и клинических исследованиях часто используется ингаляция / дыхание воздухом, содержащим от 2 до 66 % водорода. По данным исследований показана безопасность вдыхания газовой смеси с 2–7%-ной концентрацией водорода, а по данным первых измерений концентраций H_2 в крови у крыс при его ингаляции отмечено, что ингаляция H_2 в концентрациях 2 и 4 % сопровождались дозозависимым повышением его содержания в артериальной крови. Концентрация в венозной крови всегда была ниже, что указывает на его задержку тканями [37]. В опытах на крысах при дыхании воздухом, содержащим 3 % водорода, насыщение тканей было органозависимым, а полное насыщение достигалось через 6,3; 7,8; 8,2; 9,4 и 20,1 мин в мозге, печени, почках, мезентериальном жире и скелетных мышцах соответственно, что, видимо, отражает разницу уровней артериального кровотока. Максимальная концентрация водорода достигалась в печени и головном мозге (рис. 2) [40].

При детальном анализе кинетики водорода у свиней при однократном вдохе 100 % водорода показано, что его уровень практически мгновенно возрастает в сонной артерии до максимума и уже через 3 мин составляет только 2,5 % максимума. Пиковые значения уровней водорода в крови полой вены и нижней полой вены составляли соответственно 40 и 14 % такового в сонной артерии. При сравнении концентраций водорода в венозной крови до печени (портальная вена) и после (нижняя полая вена) показано, что 64 % водорода задержалось в печени [41].

При ингаляции водорода у человека показаны результаты, близкие к полученным в экспериментах на животных. Ингаляция 3- и 4%-го водорода

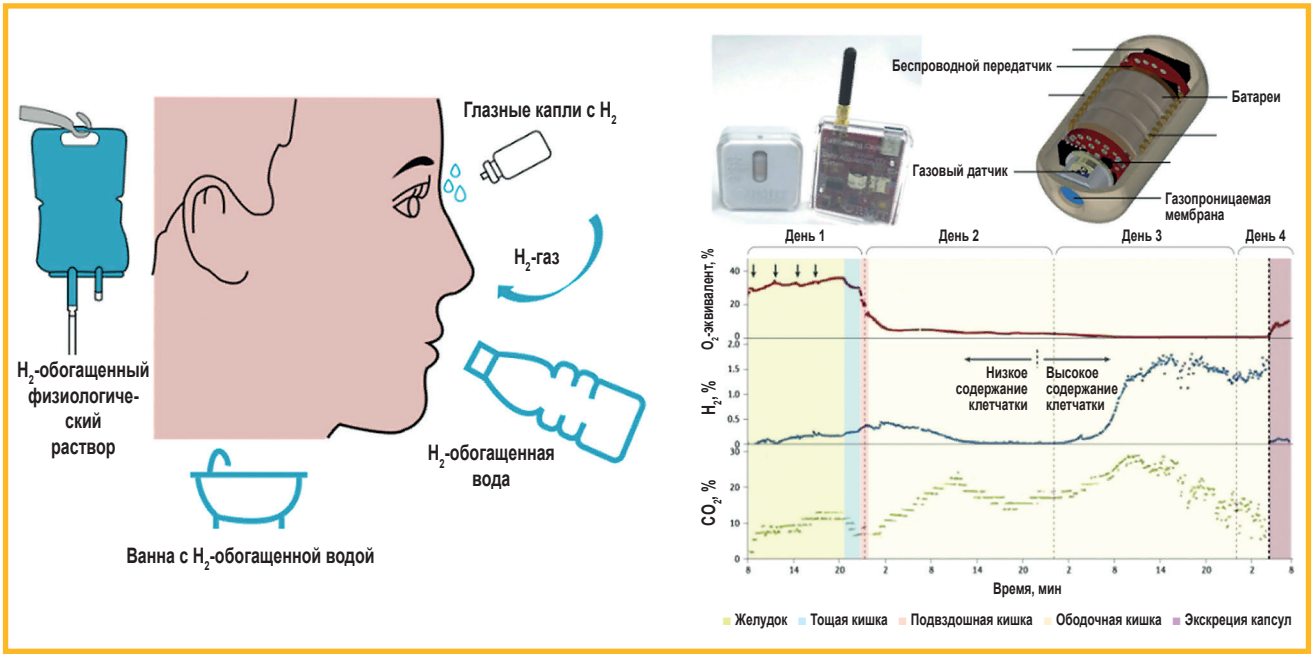


Рис. 1. Способы применения экзогенного водорода (слева) [38] и генерация эндогенного водорода в толстой кишке при ферментации пищевых волокон, определяемая с помощью проглатываемого датчика (справа) [39]. На графике сверху вниз представлены изменения содержания кислорода, водорода и углекислого газа (%) в составе кишечных газов по мере прохождения датчика вдоль желудочно-кишечного тракта [17]

Figure 1. Methods of administration of exogenous hydrogen (left) [38] and generation of endogenous hydrogen in the colon during dietary fiber fermentation determined using an ingestible sensor (right) [39]. The graph from top to bottom shows changes in the percentage of oxygen, hydrogen and carbon dioxide (%) in the composition of intestinal gases as the sensor passes through the gastrointestinal tract [17]

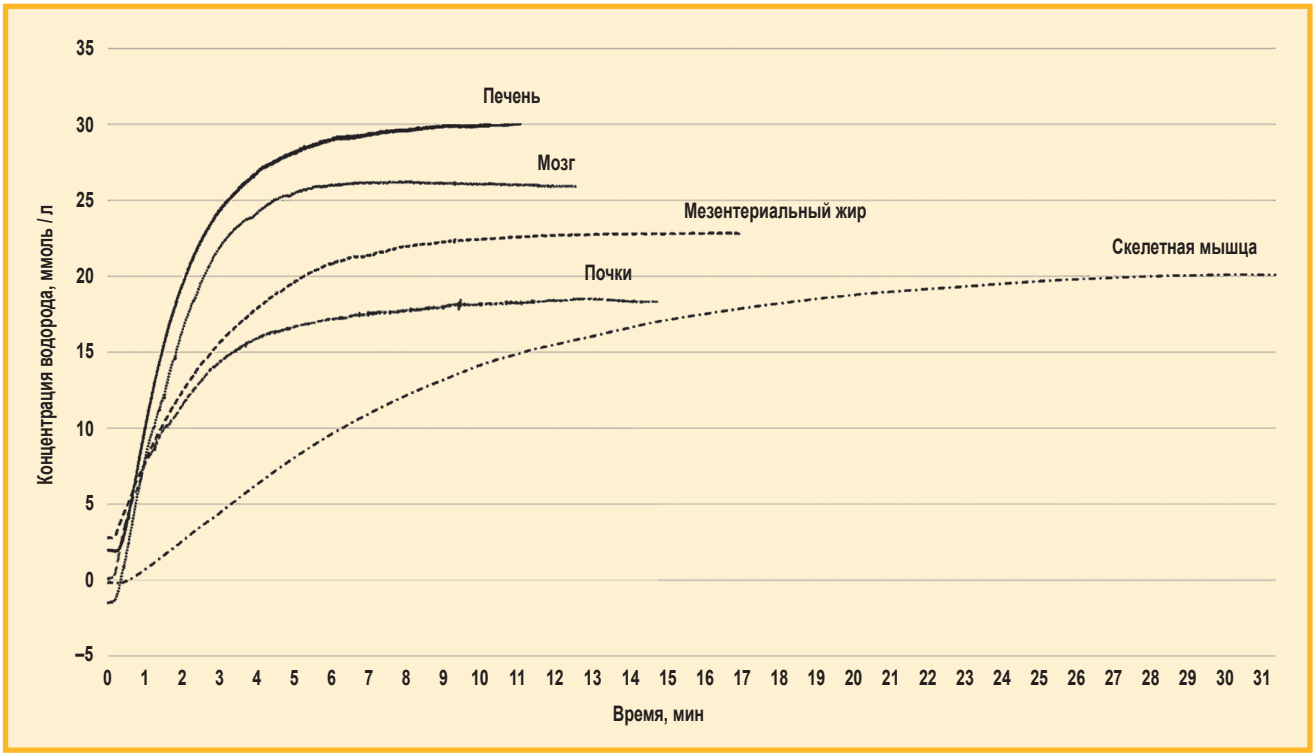


Рис. 2. Динамика насыщения тканей водородом при ингаляции воздуха, содержащего 3 % водорода [40]

Figure 2. Tissue saturation with hydrogen after inhalation of air containing 3 % hydrogen [40]

в течение 30 мин сопровождалась быстрым повышением его концентрации в артериальной крови, которое достигало плато через 20 мин после начала ингаляции. Плато концентрации в венозной крови было достоверно ниже (рис. 3). По прекращении ингаляции H_2 его концентрация очень быстро снижалась и достигала 10 % от уровня плато через 6 мин в артериальной крови и через 18 мин – в венозной,

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/



Рис. 3. Изменения концентрации водорода в артериальной и венозной крови человека при 30-минутной ингаляции водорода в концентрации 3 и 4 %. Окончание ингаляции на 30-й минуте (указано стрелкой) [42]
Примечание: концентрация H_2 в артериальной (красная линия) и венозной (синяя линия) крови при ингаляции 4%-го (пациент 1) и 3%-го (пациенты 2 и 3) водорода.

Figure 3. Changes in hydrogen concentration in human arterial and venous blood during 30-minute inhalation of hydrogen at a concentration of 3 and 4%. End of inhalation at 30 minutes is indicated by arrow [42]
Note: H_2 concentration in arterial (red line) and venous (blue line) blood during inhalation of 4% hydrogen (patient 1) and 3% hydrogen (patients 2 and 3).

что свидетельствует о его постепенном вымывании из органов с низким уровнем кровотока – кожи и скелетных мышц [42].

В работе *A.Shimouchi et al.* оценена величина потребления водорода при дыхании воздухом с малым содержанием водорода (160 ppm). Величина оказалась равной 0,7 мкМ / мин / м^2 [43], что близко к полученной ранее [44]. Таким образом, при 30-минутной ингаляции водорода его уровень остается повышенным около 48 мин. Заметных изменений таких системных показателей, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, pH и сатурация кислородом артериальной крови не отмечено.

Особую актуальность ингаляции с высоким содержанием водорода (66 % в смеси с 34 % кислорода) приобрели во время пандемии COVID-19 (*COronaVIrus Disease* 2019). С учетом низкой вязкости водорода применение такой смеси способствует снижению нагрузки на дыхательные мышцы и лучшей оксигенации крови в легких даже на фоне сниженной активной площади альвеол. Наибольший опыт по применению ингаляций с высоким содержанием водорода накоплен в Китае. В начале 2020 г. подобные ингаляции применялись у пациентов (n = 259) 18 больниц Китая. Отмечено улучшение основных симптомов – затрудненного дыхания, одышки, боли в грудной клетке и кашля, оксигенации крови кислородом. С учетом полученного опыта рекомендуется использовать водородно-кислородную смесь со скоростью ⩾ 3 л / мин в течение 2 ч, а в тяжелых случаях – 6 ч в день [45, 46]. Несмотря на положительные результаты применения ингаляции с высоким содержанием водорода указывается на потенциальную опасность их использования в клинической практике в связи со взрывоопасностью таких смесей. Однако несмотря на подобные опасения, 9 из 27 производителей генераторов водорода из Китая и Японии выпускают генераторы водорода в концентрации 66 % [6].

Введение водорода с водой, насыщенной водородом

При экспериментальных и клинических исследованиях широко используется ВНВ. При изучении кинетики содержания водорода в организме человека отмечено, что прием ВНВ сопровождается быстрым всасыванием и выделением газа через легкие. Пик концентрации в выдыхаемом воздухе приходится на 10–15-ю минуту, а полностью газ выводится из организма через 45–60 мин [44, 47, 48]. Пик кривой содержания водорода в выдыхаемом воздухе дозозависим от концентрации водорода в воде, что показано в диапазоне концентраций от 0,21 до 0,58 мМ [47] (рис. 4).

После приема ВНВ основная часть водорода всасывается в желудке и верхних отделах тонкой кишки, не достигая толстой кишки, что показано при измерении концентрации H_2 в стенке на протяжении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [49].

Следует учитывать, что водород крайне мало растворяется в воде. При 100%-ном насыщении воды водородом при обычном атмосферном давлении в воде растворится только 0,8 мМ, что создаст его концентрацию 1,6 ppm. Для создания более высоких концентраций используется ВНВ под более высоким давлением. Так, при давлении 5 атм можно достичь концентрации водорода в воде до 8 ppm, что соответствует содержанию 8 мг водорода в 1 л воды [50].

Зная точную концентрацию водорода в воде и принятый объем, можно определить долю водорода, захваченную организмом. Показано также, что организмом потребляется 40 % от введенного внутрь водорода (предположительно, преимущественно печенью). С учетом короткого времени выведения водорода при подобном способе введения можно исключить его попадание в толстую кишку, где его могут потреблять гидрогенотрофные

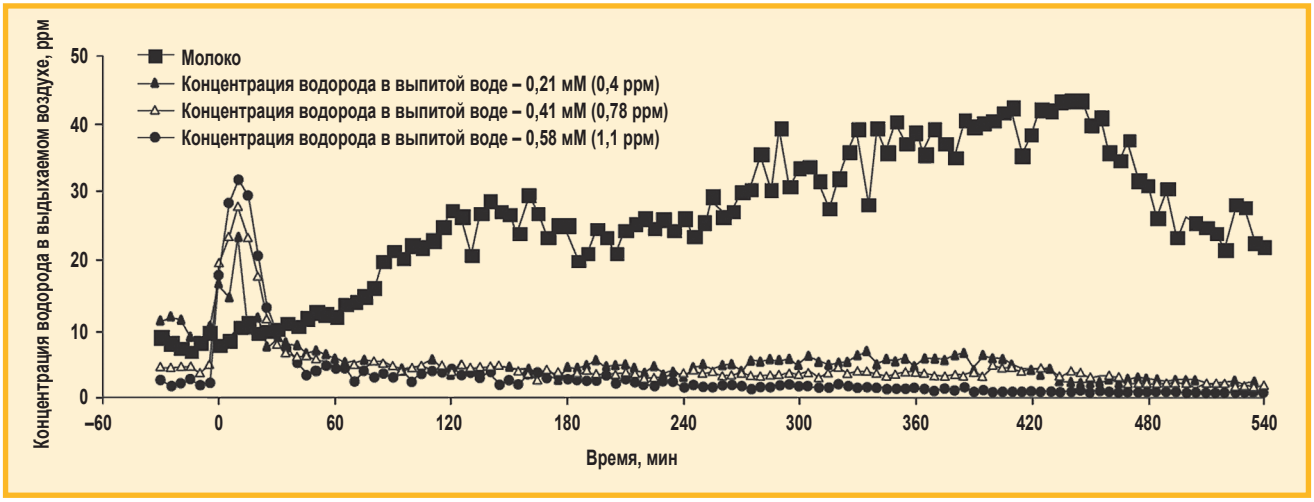


Рис. 4. Концентрация водорода в выдыхаемом воздухе после приема 300 мл воды с разным содержанием водорода и 300 мл молока (японская популяция). Сравнение площадей под кривыми концентраций водорода после приема воды, насыщенной водородом (пик слева), и после ферментации углеводов из молока свидетельствует о способности микробиоты кишечника генерировать большое количество водорода в течение длительного времени [47]

Figure 4. Hydrogen concentration in exhaled air after taking 300 ml of water with different hydrogen content and after taking 300 ml of milk (Japanese population). Comparison of the areas under the hydrogen concentration curves after ingestion of hydrogen-rich water (peak on the left) and after fermentation of carbohydrates from milk indicates the ability of the intestinal microbiota to generate large amounts of hydrogen over a long period of time [47]

микроорганизмы [20]. Предполагается, что причиной утилизации водорода в организме является его реакция с гидроксильными радикалами. Таким образом, доля (%) захваченного водорода может служить величиной измерения оксидативного стресса по скорости продукции гидроксильных радикалов. По расчетам, эта скорость у человека составляет 29 нМ / кг массы тела в минуту или 1,0 мкМ / мин / м^2 [44].

Наиболее часто ВНВ получают с помощью генераторов водорода путем барботирования (пробулькивания) воды водородом. В подавляющем большинстве генераторов используется электролиз воды [6]. Кроме того, имеются аппараты, основанные на пиролизе, т. е. расщепление воды производится при высокой температуре (например, *Suisonia,* Япония).

Для внутривенного введения используется НВФР. Разработаны методы насыщения водородом физиологического раствора с сохранением стерильности путем помещения пластиковых пакетов с физиологическим раствором в ванну с ВНВ [50]. С учетом современных данных о кинетике водорода в организме есть основание полагать, что использование НВФР является наименее эффективным, т. к. при внутривенном введении раствор с венозной кровью достигает легких и полностью диффундирует в альвеолярном пространстве, не обогащая водородом ни один из жизненно важных органов, за исключением самих легких.

Кроме традиционных способов получения ВНВ, были разработаны таблетки, содержащие мелкие частицы магния. При растворении такой таблетки в воде последняя насыщается водородом за счет реакции магния с водой. При троекратном приеме ВНВ, полученной с помощью таких таблеток, в течение дня пациент получает > 5 мМ водорода [51].

В эксперименте изучается возможность использования взвеси наночастиц палладия (Pd) в воде, которые способны поглощать 900 объемов водорода на 1 объем Pd. По результатам первых исследований на моделях болезни Альцгеймера и неалкогольной жировой болезни печени у мышей показаны преимущества использования Pd с водородом по сравнению с ингаляцией водорода [52, 53].

Области применения водорода в медицине

По данным фундаментальных исследований показано защитное действие экзогенного водорода в модельных опытах на животных, клеточных культурах в условиях оксидативного стресса. Показано также антиатеросклеротическое действие молекулярного водорода в опытах на мышах [54, 55], замедление развития хронической сердечной недостаточности у крыс [56], при этом отмечено кардиопротективное действие на модели ишемии / реперфузии миокарда у крыс [57]. При изучении механизмов действия водорода в условиях оксидативного стресса большинством авторов отмечено, что в дополнение к прямой нейтрализации гидроксильного радикала OH^- и пероксинитрита $ONOO^-$ его антиоксидантное действие проявляется за счет усиленной экспрессии эндогенных белков: супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, следствием чего является снижение маркеров окислительного стресса – малонового диальдегида, производных тиобаритуровой кислоты и 8-гидроксидеоксигуаназина. Имеются доказательства влияния водорода на сигнальные пути передачи информации внутрь клетки, а также цитопротекции и противовоспалительного действия за счет снижения синтеза провоспалительных цитокинов и антиапоптотического действия [58–60] (рис. 5).

По результатам клинических испытаний антиоксидантных свойств молекулярного водорода в основном подтверждены результаты ранее выполненных фундаментальных исследований на живот-

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

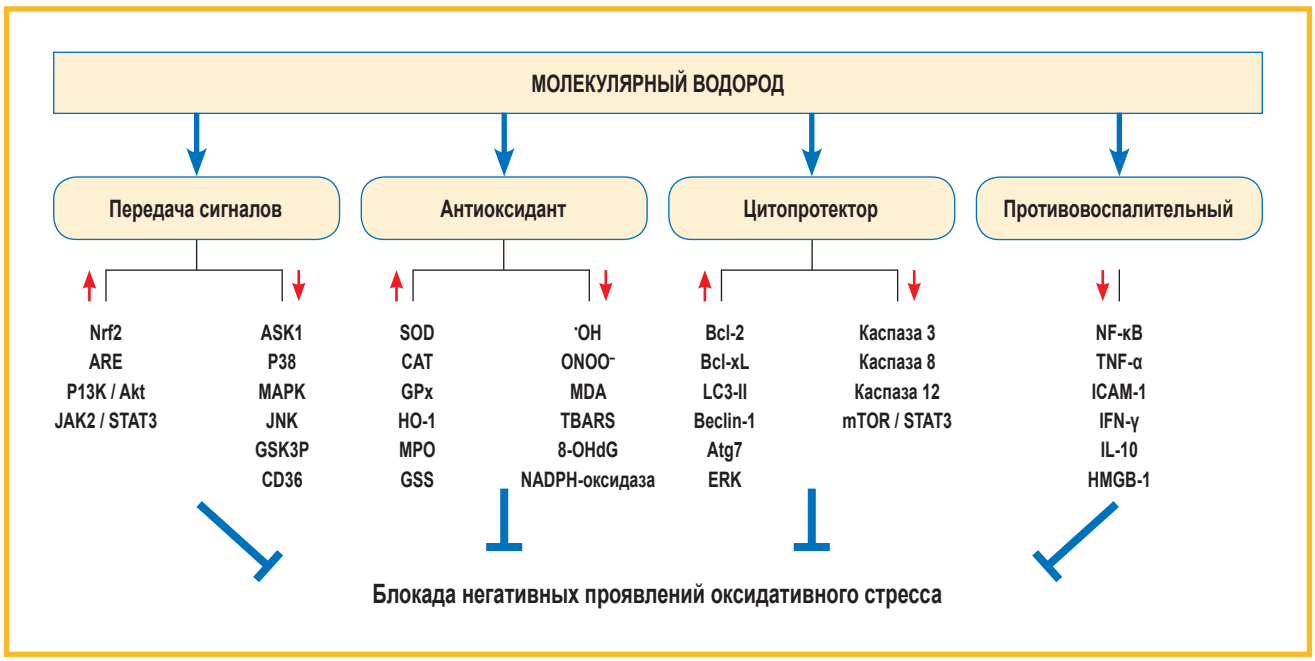


Рис. 5. Суммарная иллюстрация механизмов положительного влияния молекулярного водорода в условиях оксидативного стресса. Приведены известные механизмы на основании повышения (стрелки вверх) или понижения (стрелки вниз) основных биомаркеров оксидативного стресса [20, 58]

Примечание: Nrf2 (*nuclear factor-erythroid-2-related factor-2*) – ядерный фактор, связанный с эритроидом-2 (фактор-2); ARE (*antioxidant response elements*) – элементы антиоксидантного ответа; PI3K/Akt (*phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B*) – фосфатидилинозитол-3-киназа / протеинкиназа B; JAK2/STAT3 (*activated Janus kinase 2/signal transducers and transcription 3*) – активированная янус-киназа-2 / преобразователи сигнала и транскрипция-3; ASK1 (*apoptotic signal-regulated kinase-1*) – киназа-1, регулируемая апоптотическим сигналом; P38 – путь сигнальной трансдукции; MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) – митоген-активируемая протеинкиназа; JNK (*c-Jun N-terminal kinase*) – c-Jun N-концевая киназа; GSK3β (*glycogen synthase kinase 3β*) – гликогенсинтаза-киназа-3β; CD36 (*cyclin-dependent kinase 36*) – циклинзависимая киназа 36; SOD (*superoxide dismutase*) – супероксиддисмутаза; CAT (*catalase*) – каталаза; GPx (*glutathione peroxidase*) – глутатионпероксидаза; HO-1 (*heme oxygenase 1*) – гемоксигеназа-1; MPO (*myeloperoxidase*) – миелопероксидаза; GSS (*glutathione synthetase*) – глутатионсинтетаза; ·OH – гидроксильный радикал; $ONOO^-$ – пероксинитрит; MDA (*malondialdehyde*) – малоновый диальдегид; TBARS (*thiobarbituric acid reactive substances*) – реактивные вещества тиобарбитуровой кислоты; 8-OHdG (*8-hydroxy-desoxyguanosine*) – 8-гидрокси-дезоксигуанозин; NADPH oxidase – никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза; Bcl-2 (*apoptosis regulator*) – регулятор апоптоза; Bcl-xL (*apoptosis inhibitor*) – ингибитор апоптоза; LC3-II (*microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3*) – белок 1A/1B, ассоциированный с микротрубочками, легкая цепь-3; Beclin-1 (*apoptosis regulator*) – регулятор апоптоза; *Atg7* (*autophagy related gene 7*) – аутофагия-связанный ген 7; ERK (*extracellular signal-regulated kinase*) – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами; Caspase 3, 8, 12 (*apoptose inducers*) – индукторы апоптоза; mTOR/Stat3 (*mammalian target of rapamycin/signal transducers and transcription*) – мишень рапамицина / сигнальных преобразователей и транскрипции у млекопитающих; NF-κB (*nuclear factor kappa B*) – ядерный фактор каппа B; TNF-α (*tumor necrosis factor-α*) – фактор некроза опухоли-α; ICAM-1 (*intercellular cell adhesion molecule-1*) – молекула межклеточной клеточной адгезии-1; INF – интерферон; IL – интерлейкин; HMGB-1 (*high-mobility group box protein-1*) – высокоподвижный белок группового бокса.

Figure 5. Summary illustration of the mechanisms of the positive effect of molecular hydrogen under conditions of oxidative stress. The known mechanisms are illustrated by the increase (up arrows) or decrease (down arrows) in the key biomarkers of oxidative stress [20, 58]

ных. Во-первых, подтверждена безопасность ингаляционного использования водорода в концентрации 2–4 % [61], а также более высоких концентраций, в частности у больных COVID-19, при ингаляции воздушной смеси, содержащей 66 % водорода и 34 % кислорода [62, 63]. Во-вторых, подтверждены кардио- и нейропротективные эффекты молекулярного водорода у пациентов, что было связано с его антиоксидантными свойствами [64]. Предлагается использовать водород при лечении заболеваний, связанных с хроническим воспалением [65]. В литературных источниках обнаружены сообщения о положительном влиянии водорода на эндотелиальную дисфункцию [66], в т. ч. при проведении рандомизированных контролируемых исследований [67]. При насыщении водородом диализной жидкости улучшается прогноз у пациентов как при гемодиализе, так и при перитонеальном диализе, уменьшая развитие фиброза [68, 69].

С учетом современных знаний о кинетике выделения водорода в организме очевидно, что легкие являются одним из органов, в которых концентрация водорода близка к максимальной при различных путях введения – ингаляции, приеме ВНВ, внутривенном введении НВФР, из водорода, поступающего из микробиоты кишки, в связи с этим эффекты водорода на функцию легких представляют особый интерес.

В экспериментах на крысах с монокроталиновой моделью легочной гипертензии показан защитный эффект как питьевой воды с водородом, так и НВФР, вводимого внутрибрюшинно, который проявлялся в уменьшении гипертрофии миокарда и признаков воспаления легких, причем предпочтение отдается использованию ВНВ как более удобному для применения в клинической практике [70]. По результатам дальнейших исследований подтверждено защитное действие водорода на моделях легочной гипертензии [71].

Особый интерес вызывает влияние водорода на развитие фиброза легочной ткани, в патогенезе которого принимают участие белки эпителиально-мезен-

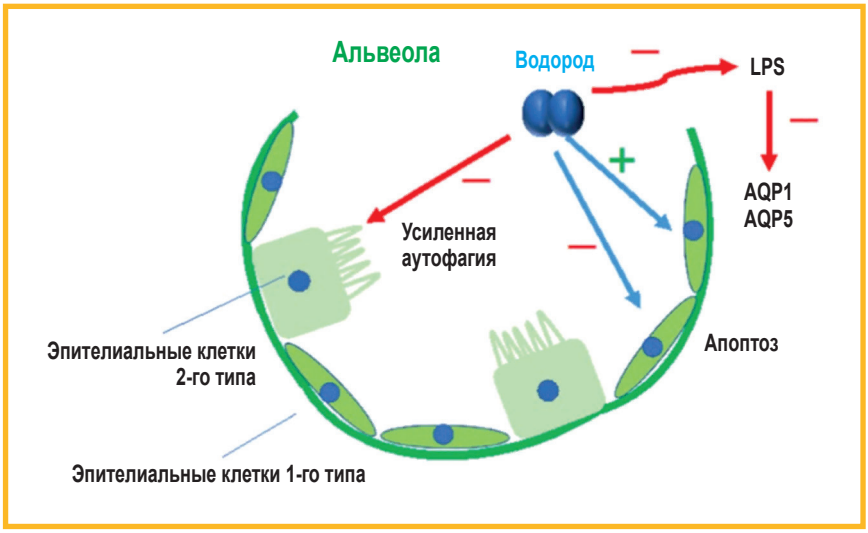


Рис. 6. Механизм влияния водорода на острое поражение легких, вызванное липополисахаридами [74]
Примечание: LPS (*lipopolysaccharide*) – липополисахарид; AQP1, AQP5 (*aquaporin channels for water types 1 and 5*) – аквапориновые каналы для воды 1-го и 5-го типов.

Figure 6. The mechanism of hydrogen impact on acute lung injury caused by lipopolysaccharides [74]

химального перехода (*epithelial-mesenchymal transition*), активные формы кислорода и липополисахариды. Показано, что водород подавляет эффект липополисахаридов на белок Е-катедрин, угнетает образование ростового фактора-β, участвующего в развитии фиброза легких [72] (рис. 6).

Детальный обзор литературы по эффектам водорода при различных острых и хронических заболеваниях легких представлен в работах 2022 г. [73, 74]. По данным этих исследований сделано предположение, что водород может препятствовать процессу развития идиопатической формы фиброза легких с учетом сходных механизмов развития идиопатической и других форм фиброза легких [73]. Подтвержденное действие водорода по предупреждению развития легочного фиброза является одним из оснований для его комбинации с ингаляцией оксида азота, который влияет преимущественно на сосудистый компонент в развитии легочной гипертензии и других патологий легких, которые являются компонентом патогенеза состояния “*long* COVID”. Подтверждение позитивного влияния сочетания ингаляции водородом и оксидом азота получено на экспериментальной модели острого повреждения легких у мышей, вызванного введением липополисахарида [75]. Широкий спектр фармакологических эффектов молекулярного водорода может составлять основу его применения у постковидных больных, что было показано в работах отечественных и зарубежных исследователей. Одним из ярких эффектов ингаляций водородом является увеличение пройденного расстояния при выполнении 6-минутного шагового теста [76, 77]. Основу подобного эффекта может составлять увеличенная продукция аденозинтрифосфата за счет взаимодействия митохондриального пула CoQ10 с вводимым извне водородом [78] или производимого в бóльших количествах микробиотой кишечника [79]. Косвенным подтверждением подобного утверждения могут служить результаты исследования, по данным которого показано увеличение количества белков, участвующих в синтезе аденозинтрифосфата, в протеоме конденсата выдыхаемого воздуха у постковидных пациентов после курса водородных ингаляций [80].

Заключение

Совокупность результатов большого количества исследований, полученных к настоящему времени, позволяет сделать следующие заключения:

- молекулярный водород безопасен для организма при ингаляции в широком диапазоне концентраций, введении внутрь ВНВ, парентеральном введении НВФР (внутривенно, внутриартериально, внутрибрюшинно) и местном применении при лечении ран, принятии ванн с ВНВ;
- положительные эффекты водорода зарегистрированы на экспериментальных моделях основных заболеваний печени, сердца, легких и многих других органов и тканей, в патогенезе которых важную роль играет оксидативный стресс, по данным как экспериментальных, так и клинических исследований;
- оптимальный путь введения водорода зависит от пораженного органа;
- наибольшая концентрация водорода в мозге, печени и легких достигается при ингаляции, тогда как при приеме ВНВ его максимальная концентрация создается в верхних отделах ЖКТ, печени и легких, что похоже на эффекты водорода из микробиоты кишечника. Последнее объясняется тем, что в обоих случаях наивысшая концентрация водорода достигается в крови портальной вены, а затем – в печени и легких.

На сегодняшний день отсутствуют четкие ответы, подтвержденные фундаментальными или клиническими исследованиями, на ряд важных вопросов:

- о дозозависимости эффектов водорода и минимальном эффективном пороге;
- о сравнительной эффективности периодического и постоянного введения водорода;
- о критериях адекватного сочетания экзогенного и эндогенного водорода, производимого микробиотой кишечника. При этом можно предположить, что наибольшая эффективность ВНВ будет наблюдаться у людей с дисбиозом кишечника и малой продукцией эндогенного водорода;
- о связи степени поглощения тканями водорода с уровнем оксидативного стресса в них.

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

Число рандомизированных клинических исследований по применению водорода на данный момент крайне недостаточно. Ответы на подобные вопросы предстоит получить по результатам будущих исследований, что, несомненно, повысит доверие медицинского сообщества к терапевтическому применению водорода.

Литература / References

1. Dixon B.J., Tang J., Zhang J.H. The evolution of molecular hydrogen: a noteworthy potential therapy with clinical significance. *Med. Gas Res*. 2013; 3 (1): 10. DOI: 10.1186/2045-9912-3-10.
2. Liu W., Sun X., Ohta S. Hydrogen Element and Hydrogen Gas. In: Sun X., Ohta S., Nakao A., eds. Hydrogen molecular biology and medicine. Luxembourg: Springer; 2015: 1–23. DOI: 10.1007/978-94-017-9691-01.
3. Cao D., Ye Z., Liu W. Absorption and release of hydrogen gas in body. In: Sun X., Ohta S., Nakao A., eds. Hydrogen molecular biology and medicine. Luxembourg: Springer; 2015: 25–34. DOI: 10.1007/978-94-017-9691-0_2.
4. Huang C.S., Kawamura T., Toyoda Y., Nakao A. Recent advances in hydrogen research as a therapeutic medical gas. *Free Radic. Res*. 2010; 44 (9): 971–982. DOI: 10.3109/10715762.2010.500328.
5. Kurokawa R., Hirano S., Ichikawa Y. et al. Preventing explosions of hydrogen gas inhalers. *Med. Gas Res*. 2019; 9 (3): 160–162. DOI: 10.4103/2045-9912.266996.
6. Ichikawa Y., Hirano S., Sato B. et al. Guidelines for the selection of hydrogen gas inhalers based on hydrogen explosion accidents. *Med. Gas Res*. 2023; 13 (2): 43–48. DOI: 10.4103/2045-9912.344972.
7. Case E.M., Haldane J.B. Human physiology under high pressure: I. Effects of nitrogen, carbon dioxide, and cold. *J. Hyg. (Lond.)*. 1941; 41 (3): 225–249. DOI: 10.1017/s0022172400012432.
8. Bjurstedt H., Severin G. The prevention of decompression sickness and nitrogen narcosis by the use of hydrogen as a substitute for nitrogen, the Arne Zetterstrom method for deep-sea diving. *Mil. Surg*. 1948; 103 (2): 107–116. DOI: 10.1093/milmed/103.2.107.
9. 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.
10. Senn N. Rectal insufflation of hydrogen gas an infallible test in the diagnosis of visceral injury of the gastro intestinal canal in penetrating wounds of the abdomen. Read in the Section on Surgery, at the Thirty-ninth Annual Meeting of the American Medical Association, May, 9, 1888, and illuistrated by three experiments on dogs. *JAMA*. 1888; X (25): 767–777. DOI: 10.1001/jama.1888.02400510003002.
11. Aukland K., Bower B.F., Berliner R.W. Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circ Res.* 1964; 14: 164–187. DOI: 10.1161/01.res.14.2.164.
12. Young W. H2 clearance measurement of blood flow: a review of technique and polarographic principles. *Stroke*. 1980; 11 (5): 552–564. DOI: 10.1161/01.str.11.5.552.
13. Metzger H.P. The hydrogen gas clearance method for liver blood flow examination: inhalation or local application of hydrogen? *Adv. Exp. Med. Biol*. 1989; 248: 141–149. DOI: 10.1007/978-1-4684-5643-1_18.
14. Moskalenko Y.E., Dowling J.L., Liu D. et al. LCBF changes in rat somatosensory cortex during whisker stimulation monitored by dynamic H_2 clearance. *Int. J. Psychophysiol*. 1996; 21 (1): 45–59. DOI: 10.1016/0167-8760(95)00042-9.
15. Klingenberg I. Measurement of blood flow in human myometrium by local hydrogen clearance. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1969; 48 (4): 470–478. DOI: 10.3109/00016346909156662.
16. Meyer J.S., Itoh Y., Okamoto S. et al. Circulatory and metabolic effects of glycerol infusion in patients with recent cerebral infarction. *Circulation*. 1975; 51 (4): 701–712. DOI: 10.1161/01.cir.51.4.701.
17. LeBaron T.W., Ohno K.; Hancock J.T. The On/off history of hydrogen in medicine: will the interest persist this time around? *Oxygen*. 2023*;* 3: 143–162. DOI: 10.3390/ oxygen3010011.
18. Ruge E. Beiträge zur kenntniss der Darmgase. *Chem. Zentrabl*. 1862; 7: 347–351. / Ruge E. [Contributions to the knowledge of intestinal gases]. *Chem. Zentrabl*. 1862; 7: 347–351 (in Deutsch).
19. Ивашкин В.Т., Медведев О.С., Полуэктова Е.А. и др. Прямые и косвенные методы изучения микробиоты человека. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022; 32 (2): 19–34. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34. / Ivashkin V.T., Medvedev O.S., Poluektova E.A. et al. [Direct and indirect methods for studying human gut microbiota]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2022; 32 (2): 19–34. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-19-34 (in Russian).
20. Медведев О.С. Роль водорода и метана микробиома человека и животных в обеспечении антиоксидантной защиты организма. *Успехи современной биологии*. 2022; 142 (4): 349–364. DOI: 10.31857/S004213242204007X. / Medvedev O.S. [Role of human and animal microbiome's hydrogen and methane in an antioxidant organism defense]. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2022; 142 (4): 349–364. DOI: 10.31857/S004213242204007X (in Russian).
21. Levitt M.D. Production and excretion of hydrogen gas in man. *N. Engl. J. Med*. 1969; 281 (3): 122–127. DOI: 10.1056/NEJM196907172810303.
22. Christl S.U., Murgatroyd P.R., Gibson G.R., Cummings J.H. Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology*. 1992; 102 (4, Pt 1): 1269–1277. DOI: 10.1016/0016-5085(92)90765-Q.
23. Simren M., Stotzer P.O. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut*. 2006; 55 (3): 297–303. DOI: 10.1136/gut.2005.075127.
24. Shin W. Medical applications of breath hydrogen measurements. *Anal. Bioanal. Chem*. 2014; 406 (16): 3931–3939. DOI: 10.1007/s00216-013-7606-6.
25. Sack D.A., Stephensen C.B. Liberation of hydrogen from gastric acid following administration of oral magnesium. *Dig. Dis. Sci*. 1985; 30 (12): 1127–1133. DOI: 10.1007/BF01314045.
26. Humbert P., Lopez de Soria P., Fernandez-Banares F. et al. Magnesium hydrogen breath test using end expiratory sampling to assess achlorhydria in pernicious anaemia patients. *Gut*. 1994; 35 (9): 1205–1208. DOI: 10.1136/gut.35.9.1205.
27. Christ A.D.; Sarker S.; Bauerfeind P. et al. Assessment of gastric acid output by H_2 breath test. *Scand. J. Gastroenterol*. 1994; 29 (11): 973–978. DOI: 10.3109/00365529409094872.
28. Witte F. The history of biodegradable magnesium implants: a review. *Acta Biomater*. 2010; 6 (5): 1680–1692. DOI: 10.1016/j.actbio.2010.02.028.
29. Nasr Azadani M., Zahedi A., Bowoto O.K., Oladapo B.I. A review of current challenges and prospects of magnesium and its alloy for bone implant applications. *Prog. Biomater*. 2022; 11 (1): 1–26. DOI: 10.1007/s40204-022-00182-x.
30. Li H., Ma H.Y., Hua W.L. et al. Trend of research on the medical use of molecular hydrogen: a bibliometric analysis. *Med. Gas. Res*. 2023; 13 (4): 212–218. DOI: 10.4103/2045-9912.344980.
31. 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.
32. Roberts B.J., Fife W.P., Corbett T.H., Schabel F.M. Response of five established solid transplantable mouse tumors and one mouse leukemia to hyperbaric hydrogen. *Cancer Treat. Rep*. 1978; 62 (7): 1077–1099.
33. Cummings J.H. Fermentation in the human large intestine: evidence and implications for health. *Lancet*. 1983; 1 (8335): 1206–1209. DOI: 10.1016/s0140-6736(83)92478-9.
34. Jones D. Gas therapy. *Nature*. 1996; 383: 676. DOI: 10.1038/383676a0.
35. Neale R.J. Dietary fibre and health: the role of hydrogen production. *Med. Hypotheses*. 1988; 27 (1): 85–87. DOI: 10.1016/0306-9877(88)90091-6.
36. Yanagihara T., Arai K., Miyamae K. et al. Electrolyzed hydrogen-saturated water for drinking use elicits an antioxidative effect: a feeding test with rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2005; 69 (10): 1985–1987. DOI: 10.1271/bbb.69.1985.
37. 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.
38. Shi J., Duncan B., Kuang X. Hydrogen treatment: a novel option in liver diseases. *Clin. Med. (Lond.)*. 2021; 21 (2): e223–227. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0370.
39. Kalantar-Zadeh K., Berean K.J., Burgell R.E. et al. Intestinal gases: influence on gut disorders and the role of dietary manipulations. *Nat.*

Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2019; 16 (12): 733–747. DOI: 10.1038/s41575-019-0193-z.
40. Yamamoto R., Homma K., Suzuki S. et al. Hydrogen gas distribution in organs after inhalation: Real-time monitoring of tissue hydrogen concentration in rat. *Sci. Rep*. 2019; 9 (1): 1255. DOI: 10.1038/s41598-018-38180-4.
41. 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.
42. Ono H., Nishijima Y., Adachi N. et al. A basic study on molecular hydrogen (H_2) inhalation in acute cerebral ischemia patients for safety check with physiological parameters and measurement of blood H_2 level. *Med. Gas Research*. 2012; 2 (1): 21. DOI: 10.1186/2045-9912-2-21.
43. Shimouchi A., Nose K., Mizukami T. et al. Molecular hydrogen consumption in the human body during the inhalation of hydrogen gas. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2013; 789: 315–321. DOI: 10.1007/978-1-4614-7411-1_42.
44. Shimouchi A., Nose K., Shirai M., Kondo T. Estimation of molecular hydrogen consumption in the human whole body after the ingestion of hydrogen-rich water. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2012; 737: 245–250. DOI: 10.1007/978-1-4614-1566-4_36.
45. Xu K. Hydrogen–oxygen inhalation for treatment of COVID-19: with commentary from zhong nanshan. New Jersey: World Scientific; 2020. DOI: 10.1142/11910.
46. Alwazeer D., Liu F.F., Wu X.Y., LeBaron T.W. Combating oxidative stress and inflammation in COVID-19 by molecular hydrogen therapy: mechanisms and perspectives. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2021; 2021: 5513868. DOI: 10.1155/2021/5513868.
47. Shimouchi A., Nose K., Yamaguchi M. et al. Breath hydrogen produced by ingestion of commercial hydrogen water and milk. *Biomark Insights*. 2009; 4: 27–32. DOI: 10.4137/bmi.s2209.
48. 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.
49. Zheng W., Ji X., Zhang Q., Yao W. Intestinal microbiota ecological response to oral administrations of hydrogen-rich water and lactulose in female piglets fed a Fusarium Toxin-Contaminated Diet. *Toxins (Basel)*. 2018; 10 (6): 246. DOI: 10.3390/toxins10060246.
50. MiZ Company Limited. MiZ Company Limited is a pioneer in research on medical hydrogen. Available at: *https://e-miz.co.jp/english/technology.html* [Accessed: August 23, 2023].
51. LeBaron T.W., Singh R.B., Fatima G. et al. The effects of 24-week, high-concentration hydrogen-rich water on body composition, blood lipid profiles and inflammation biomarkers in men and women with metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2020; 13: 889–896. DOI: 10.2147/DMSO.S240122.
52. Zhang L., Zhao P., Yue C. et al. Sustained release of bioactive hydrogen by Pd hydride nanoparticles overcomes Alzheimer's disease. *Biomaterials*. 2019; 197: 393–404. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.01.037.
53. Tao G., Liu F., Jin Z. et al. A strategy of local hydrogen capture and catalytic hydrogenation for enhanced therapy of chronic liver diseases. *Theranostics*. 2023; 13 (8): 2455–2470. DOI: 10.7150/thno.80494.
54. Ohsawa I., Nishimaki K., Yamagata K. et al. Consumption of hydrogen water prevents atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Biochem. Biophys. Res*. 2008; 377 (4): 1195–1198. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.156.
55. Iketani M., Sekimoto K., Igarashi T. et al. Administration of hydrogen-rich water prevents vascular aging of the aorta in LDL receptor-deficient mice. *Sci. Rep*. 2018; 8 (1): 16822. DOI: 10.1038/s41598-018-35239-0.
56. Chi J., Li Z., Hong X. et al. Inhalation of hydrogen attenuates progression of chronic heart failure *via* suppression of oxidative stress and P53 related to apoptosis pathway in rats. *Front. Physiol*. 2018; 9: 1026. DOI: 10.3389/fphys.2018.01026.
57. Li L., Liu T., Liu L. et al. Effect of hydrogen-rich water on the Nrf2/ARE signaling pathway in rats with myocardial ischemia-reperfusion injury. *J. Bioenerg. Biomembr*. 2019; 51 (6): 393–402. DOI: 10.1007/s10863-019-09814-7.
58. Barancik M., Kura B., LeBaron T.W. et al. Molecular and cellular mechanisms associated with effects of molecuar hydrogen in cardiovascular and central nervous systems. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9 (12): 1281. DOI: 10.3390/antiox9121281.
59. Wang W.L., Ge T.Y., Chen X. et al. Advances in the protective mechanism of NO, H_2S, and H_2 in myocardial ischemic injury. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020; 7: 588206. DOI: 10.3389/fcvm.2020.588206.
60. Slezak J., Kura B., LeBaron T.W. et al. Oxidative stress and pathways of molecular hydrogen effects in medicine. *Curr. Pharm. Des*. 2021; 27 (5): 610–625. 10.2174/1381612826666200821114016.
61. Javorac D., Stajer V., Ratgeber L. et al. Short-term H_2 inhalation improves running performance and torso strength in healthy adults. *Biol. Sport*. 2019; 36 (4): 333–339. DOI: 10.5114/biolsport.2019.88756.
62. Guan W.J., Wei C.H., Chen A.L. et al. Hydrogen/oxygen mixed gas inhalation improves disease severity and dyspnea in patients with coronavirus disease 2019 in a recent multicenter, open-label clinical trial. *J. Thorac. Dis*. 2020; 12 (6): 3448–3452. DOI: 10.21037/jtd-2020-057.
63. Lin H.Y., Lai P.C., Chen W.L. A narrative review of hydrogen–oxygen mixture for medical purpose and the inhaler thereof. *Med. Gas Res*. 2020; 10 (4): 193–200. DOI: 10.4103/2045-9912.295226.
64. Tamura T., Suzuki M., Hayashida K. et al. Hydrogen gas inhalation alleviates oxidative stress in patients with post-cardiac arrest syndrome. *J. Clin. Biochem. Nutr*. 2020; 67 (2): 214–221. DOI: 10.3164/jcbn.19-101.
65. Hirano S.I., Ichikawa Y., Sato B. et al. Potential therapeutic applications of hydrogen in chronic inflammatory diseases: possible inhibiting role on mitochondrial stress. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22 (5): 2549. DOI: 10.3390/ijms22052549.
66. Sakai T., Sato B., Hara K. et al. Consumption of water containing over 3.5 mg of dissolved hydrogen could improve vascular endothelial function. *Vasc. Health Risk Manag*. 2014; 10: 591–597. DOI: 10.2147/VHRM.S68844.
67. Ishibashi T., Kawamoto K., Matsuno K. et al. Peripheral endothelial function can be improved by daily consumption of water containing over 7 ppm of dissolved hydrogen: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2020; 15 (5): 0233484. DOI: 10.1371/journal.pone.0233484.
68. Nakayama M., Itami N., Suzuki H. et al. Novel haemodialysis (HD) treatment employing molecular hydrogen (H_2)-enriched dialysis solution improves prognosis of chronic dialysis patients: a prospective observational study. *Sci. Rep*. 2018; 8 (1): 254. DOI: 10.1038/s41598-017-18537-x.
69. Lu H., Chen W., Liu W. et al. Molecular hydrogen regulates PTEN-AKT-mTOR signaling via ROS to alleviate peritoneal dialysis-related peritoneal fibrosis. *FASEB J*. 2020; 34 (3): 4134–4146. DOI: 10.1096/fj.201901981R.
70. He B., Zhang Y., Kang B. et al. Protection of oral hydrogen water as an antioxidant on pulmonary hypertension. *Mol. Biol. Rep*. 2013; 40 (9): 5513–5521. DOI: 10.1007/s11033-0132653-9.
71. Kishimoto Y., Kato T., Ito M. et al. Hydrogen ameliorates pulmonary hypertension in rats by anti-inflammatory and antioxidant effects. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2015; 150 (3): 645–654. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2015.05.052.
72. Tao B.D., Liu L.D., Wang N. et al. Effects of hydrogen-rich saline on aquaporin 1, 5 in septic rat lungs. *J. Surg. Res*. 2016; 202 (2): 291–298. DOI: 10.1016/j.jss.2016.01.009.
73. Fu Z., Zhang J. Molecular hydrogen is a promising therapeutic agent for pulmonary disease. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*. 2022; 23 (2): 102–122. DOI: 10.1631/jzus.B2100420.
74. Zhang Y., Zhang J., Fu Z. Molecular hydrogen is a potential protective agent in the management of acute lung injury. *Mol. Med*. 2022; 28 (1): 27. DOI: 10.1186/s10020-022-00455-y.
75. Liu H., Liang X., Wang D. et al. Combination therapy with nitric oxide and molecular hydrogen in a murine model of acute lung injury. *Shock*. 2015; 43 (5): 504–511. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000316.
76. Шогенова Л.В., Чыонг Тхи Тует, Крюкова Н.О. и др. Ингаляционный водород в реабилитационной программе медицинских работников, перенесших COVID-19. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (6): 2986. DOI: 10.15829/1728880020212986. / Shogenova L.V., Chyong Tkhi Tuet, Kryukova N.O. [Hydrogen inhalation in rehabilitation program of the medical staff recovered from COVID-19]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (6): 2986. DOI: 10.15829/1728880020212986 (in Russian).

The article is licensed by CC BY-NC 4.0 International Licensee https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

77. Botek M., Krejci J., Valenta M. et al. Molecular hydrogen positively affects physical and respiratory function in acute post-COVID-19 patients: a new perspective in rehabilitation. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2022; 19 (4): 1992. DOI: 10.3390/ijerph19041992.
78. Gvozdjáková A., Kucharská J., Kura et al. New Insight into the molecular hydrogen effect on coenzyme Q and mitochondrial function of rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020; 98 (1): 29–34. DOI: 10.1139/cjpp-2019-0281.
79. Ivanova A.Y., Shirokov I.V., Toshchakov et al. Effects of coenzyme Q10 on the biomarkers (Hydrogen, Methane, SCFA and TMA) and composition of the gut microbiome in rats. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023; 16 (5): 686. DOI: 10.3390/ph16050686.
80. Рябоконь А.М., Захарова Н.В., Индейкина М.И. и др. Изменение протеома конденсата выдыхаемого воздуха под влиянием ингаляционного водорода у пациентов с постковидным синдромом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023; 22 (3): 3517. DOI: 10.15829/1728-8800- 2023-3517. / Ryabokon A.M., Zakharova N.V., Indeikina M.I. et al. [Changes in the proteomics of exhaled breath condensate under the influence of inhaled hydrogen in patients with post-COVID syndrome]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2023; 22 (3): 3517. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3517 (in Russian).

Поступила: 06.11.23
Принята к печати: 11.12.24
Received: November 06, 2023
Accepted for publication: December 11, 2023

Информация об авторе / Author Information

Медведев Олег Стефанович – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» Правительства Российской Федерации; заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии имени академика В.Н.Смирнова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И.Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (903) 745-62-08; e-mail: oleg.omedvedev@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8942-4851*)

Oleg S. Medvedev, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Pharmacology, Faculty of Fundamental Medicine, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education M.V.Lomonosov Moscow State University, The Government of the Russian Federation; Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Scientific Research Institute of Experimental Cardiology named after Academician V.N.Smirnov, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I.Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation tel.: (903) 745-62-08; e-mail: oleg.omedvedev@gmail.com (ORCID: *https://orcid.org/0000-0001-8942-4851*)