Молекулярный водород: лечебный газ для профилактики и лечения различных заболеваний.

<u>Ли Гэ</u>, 1 <u>Мин Ян</u>, 2 <u>На-На Ян</u>, 3 <u>Синь-Синь Инь</u>, 2 и <u>Вэнь-Ган Сон</u> 4

ВВЕДЕНИЕ

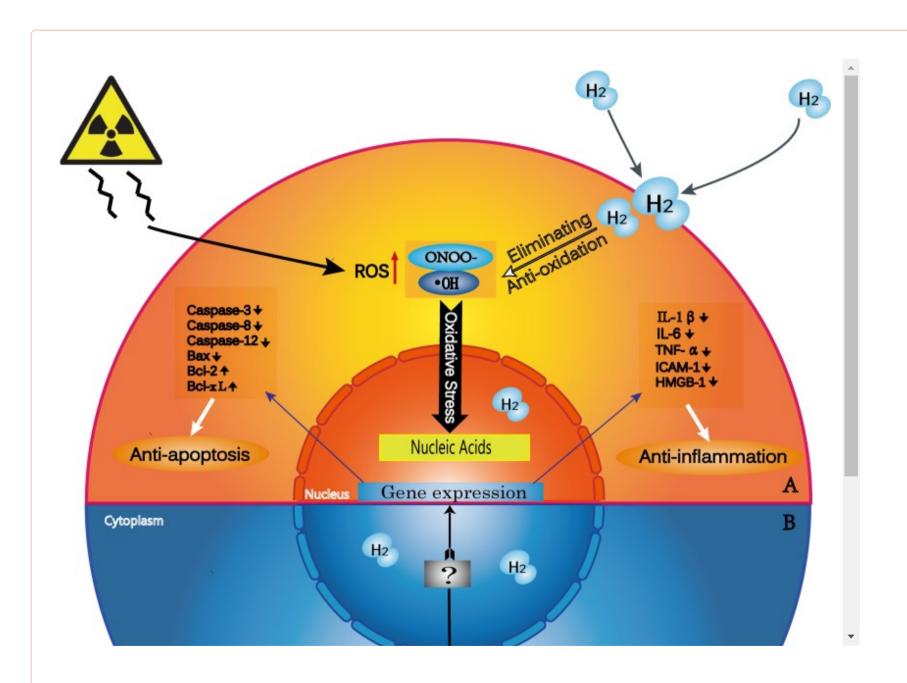
Окислительный стресс в клетке является результатом сильного окислительного потенциала избыточных активных форм кислорода (АФК) [1]. Острый окислительный стресс может быть результатом различных условий, такими как энергичные упражнения, воспаление, ишемия и реперфузии (I / R) травма, хирургическое кровотечение, и трансплантация тканей [2 - 4]. Хронический / стойкие окислительный стресс тесно связан с патогенезом многих заболеваний связанных с образом жизни, старение и рак [5 - 8]. Однако многие клинически протестированные антиоксиданты демонстрируют высокие уровни токсичности, что ограничивает их использование узким диапазоном терапевтических дозировок и приводит к неэффективной профилактике заболеваний, связанных с окислительным стрессом [9]. Таким образом, определение эффективных антиоксидантов с минимальными побочными эффектами или их отсутствием очень важно для лечения множества заболеваний.

 ${
m H}_2$ - горючий газ без цвета и запаха, который при определенных обстоятельствах может действовать как восстановитель. Ранее он считался физиологически инертным для клеток млекопитающих и не считался реагирующим с активными субстратами в биологических системах. Недавно ${
m H}_2$ стал новым медицинским газом с потенциально широким применением. Доул u ∂p . впервые сообщил о терапевтических эффектах ${
m H}_2$ в 1975 г. на мышиной модели плоскоклеточного рака кожи [10]. Впоследствии вдыхание ${
m H}_2$ под высоким давлением было продемонстрировано как средство лечения гепатита, вызванного паразитарной инфекцией печени [11]. В 2007 году Осава и его коллеги обнаружили, что ${
m H}_2$ обладает антиоксидантными свойствами, которые защищают мозг от повреждений ${
m I}$ / ${
m R}$ и инсульта путем избирательной нейтрализации гидроксильных радикалов (${
m \cdot}$ OH) и пероксинитрита (ONOO ${
m \cdot}$) [1].

На сегодняшний день профилактические и терапевтические эффекты H $_2$ наблюдались в различных органах, включая мозг, сердце, поджелудочную железу, легкие и печень. H $_2$ опосредует окислительный стресс и может проявлять противовоспалительное и антиапоптотическое действие [$\underline{12}$ - $\underline{14}$]. H $_2$ не только обеспечивает безопасный и эффективный механизм лечения заболеваний, но также побуждает исследователей еще раз вернуться к значению и преимуществам лечебного газа для человеческого организма. В этом обзоре суммируется недавний прогресс в отношении потенциальных профилактических и терапевтических применений H $_2$ и рассматриваются возможные лежащие в основе молекулярные механизмы.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ Н 2 КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АГЕНТА

Точные молекулярные механизмы эффектов низких доз H $_2$ остаются неясными. Н $_2$ может модулировать передачу сигнала по нескольким путям, но его основные молекулярные мишени не определены. Изучение критических перекрывающихся сигнальных молекул поможет выявить перекрестные помехи между критическими путями. Чтобы полностью объяснить биологические функции H $_2$, необходимо выяснить его молекулярные механизмы действия. Возможные механизмы предложены и обобщены на рисунке. $\underline{1}$.



Биологические эффекты Н 2 и возможные механизмы действия

(**A**) Н 2 обладает селективными антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами. Экзогенное повреждение из-за таких факторов, как радиация, вызывает избыточное производство клеточных АФК. Н 2 проникает через биомембраны и эффективно достигает ядер клеток. Н 2 избирательно поглощает · ОН и ОNОО- и, таким образом, предотвращает повреждение ДНК. Н 2 также подавляет экспрессию провоспалительных и воспалительных цитокинов, таких как IL-1β, IL-6, TNF-α, ICAM-1 и HMGB-1, и проапоптотических факторов, таких как каспаза-3, каспаза-12, каспаза-8 и Вах. Н 2усиливает экспрессию антиапоптотических факторов, таких как Всl-2 и Всl-хL. (**B**) Н 2модулирует передачу сигнала внутри и между многими путями. ? ¶ Точные мишени и молекулярные механизмы Н 2неизвестны. ?: Возникают ли перекрестные помехи между различными сигнальными путями? Если да, то как это срабатывает? Дальнейшие исследования должны изучить другие сигнальные пути, которые могут принимать участие в смягчении последствий заболеваний, связанных с Н 2 .

Селективное антиокисление

Роль H $_2$ как антиоксиданта привлекла наибольшее внимание среди многих предполагаемых видов биологической активности. H $_2$ является специфическим поглотителем · OH и ONOO-, которые являются очень сильными окислителями, которые без разбора реагируют с нуклеиновыми кислотами, липидами и белками, что приводит к фрагментации ДНК, перекисному окислению липидов и инактивации белков. К счастью, H $_2$ не реагирует с другими АФК, которые имеют нормальные физиологические функции *in vivo* [$\underline{1}$].

Н 2 введение уменьшает экспрессию различных маркеров окислительного стресса, таких как миелопероксидазы, малонового диальдегида, 8-гидрокси-desoxyguanosine8-OHdG, 8-изо-простагландина F2a и тиобарбитуровой кислоты реактивные вещества во всех заболеваний человека и моделях грызунов [15 - 19]. Недавние сообщения также показали, что H 2 -селективное антиоксидантное действие смягчает определенные патологические процессы в растениях и сохраняет свежесть фруктов [20 - 23]. В 2016 году исследователи предположили, что H 2 может снижать содержание АФК в *Ganoderma lucidum в* зависимости от присутствия эндогенной глутатионпероксидазы [24].

Противовоспалительное

Исследование 2001 года показало, что вдыхание Н $_{2\ \text{под}}$ высоким давлением может вылечить воспаление печени, вызванное паразитами, и было первой демонстрацией противовоспалительных свойств Н $_{2}$ [$_{11}$]. Н $_{2}$ проявлял противовоспалительную активность в различных моделях повреждений. Обычно Н $_{2}$ ингибирует вызванное окислительным стрессом воспалительное повреждение ткани за счет подавления активности провоспалительных и воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) -1 β , IL-6, фактор некроза опухоли- α (TNF- α) [25 , 26] , молекула межклеточной адгезии-1 [27], высокоподвижный групповой бокс 1 (HMGB-1) [27], ядерный фактор каппа В (NF-кВ) [28] и простагландин Е $_{2}$ [29]. Н $_{2}$ улучшает выживаемость и снижает повреждение органов у инсептических мышей за счет подавления ранних и поздних провоспалительных цитокинов в сыворотке и тканях, что предполагает потенциальное использование Н $_{2}$ в качестве терапевтического агента для состояний, связанных с сепсисом, связанным с воспалением / синдромом полиорганной дисфункции [30]. Кроме того, предполагается , что Н $_{2}$, выделяемый кишечными бактериями, подавляет воспаление [31].

Антиапоптоз

 ${
m H}_2$ оказывает антиапоптотическое действие за счет усиления или подавления факторов, связанных с апоптозом. Например, ${
m H}_2$ подавляет экспрессию проапоптотических факторов, X-белка, ассоциированного с В-клеточной лимфомой-2 [$\underline{32}$], каспазы-3 [$\underline{33}$], каспазы-8 [$\underline{32}$] и каспазы-12 [$\underline{34}$] , и активирует антиапоптотические факторы, B-клеточную лимфому-2 и B-клеточную лимфому-экстрабольшую [$\underline{32}$, $\underline{35}$]. ${
m H}_2$ дополнительно ингибирует апоптоз, регулируя передачу сигнала внутри определенных путей и между ними. Хонг u dp. впервые подтвердил в 2014 году, что ${
m H}_2$ -запускаемый нейрозащитный эффект, по крайней мере, частично связан с активацией пути антиапоптотической протеинкиназы ${
m B}$ (также известного как путь ${
m Akt}$ / гликогенсинтаза киназа ${
m 3}\beta$ (GSK3 β)) в нейронах [${
m 35}$].

Изменения экспрессии генов

Введение Н $_2$ индуцирует экспрессию различных генов, включая NF-кВ [$\underline{36}$], N-концевую киназу с-Jun (JNK) [$\underline{37}$, $\underline{38}$], ядерный антиген пролиферативных клеток [$\underline{39}$], фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [$\underline{40}$] , глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) [$\underline{41}$, $\underline{42}$] и креатинкиназа [$\underline{43}$]. Некоторые из этих молекул могут вторично

регулироваться H $_2$, а некоторые могут быть прямыми мишенями для H $_2$. В нормальной печени крысы H $_2$ было обнаружено, что он мало влияет на экспрессию отдельных генов, но анализ онтологии генов продемонстрировал активацию генов, связанных с оксидоредукцией [$\underline{44}$]. Противовоспалительные и антиапоптотические свойства H $_2$ могут быть реализованы путем модулирования экспрессии провоспалительных и воспалительных цитокинов и факторов, связанных с апоптозом.

Н 2 как модулятор газового сигнала

Окислительный стресс влияет на несколько сигнальных путей, включая регулируемую внеклеточными сигналами протеинкиназу (ERK) 1/2, NF-кB, JNK и пути связанного с ядерным фактором 2p45 фактора 2 (Nrf2). Наряду с избирательным улавливанием \cdot OH, H $_2$ может облегчить вызванное окислительным стрессом повреждение, воздействуя на эти пути [45 - 47]. Дополнительные исследования подтвердили, что H $_2$ может оказывать противовоспалительное действие, регулируя передачу сигналов Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) [48], и антиапоптотические эффекты через инактивацию Ras-ERK1 / 2-MEK1 / 2 и пути Akt [49]. Н $_2$ может также защищать от аллергических реакций путем прямого модулирования передачи сигналов, связанных с FceRI, а не за счет активности по улавливанию радикалов [50].

Поскольку H_2 может влиять на несколько сигнальных путей, оказывая широкое влияние, перекрестные помехи между этими путями, вероятно, влияют на терапевтические результаты H_2 . Эффекты H_2 как модулятора газового сигнала в терапевтических условиях могут включать сеть сигнальных молекул, и для подтверждения преимуществ H_2 в таких условиях необходимы будущие исследования с использованием различных моделей животных и клеток .

МЕХАНИЗМЫ ПОДАЧИ Н 2

Вдыхание

Исследователи изучили несколько удобных и эффективных систем доставки для введения H_2 *in vivo* (таблица $\underline{1}$). Простым терапевтическим методом введения H_2 является ингаляция с использованием контура вентилятора, лицевой маски или носовой канюли. Пациенты обычно вдыхают H_2 через лицевую маску, тогда как в моделях на животных

 ${
m H}_2$ обычно вводят через вентилятор, который обеспечивает ${
m H}_2$, электролизованный из воды. Вдыхаемый ${
m H}_2$ действует быстро и может использоваться для лечения острого окислительного стресса [${
m 51}$]. Эксперимент на крысах показал, что вдыхание ${
m H}_2$, смешанного с закисью азота, ${
m O}_2$ и ${
m N}_2$, дозозависимо увеличивает уровни ${
m H}_2$, растворяется в артериальной крови до более высоких концентраций, чем в венозной крови, демонстрируя, что введенный ${
m H}_2$ был включен в ткани [${
m 1}$]. Вдыхание ${
m H}_2$ не вызывало наблюдаемых побочных эффектов и не влияло на артериальное давление [${
m 1}$] или другие параметры крови, такие как температура, pH и pO ${
m 2}$ [${
m 52}$]. Ингаляция ${
m H}_2$ была безопасной и эффективной у пациентов с острым инфарктом головного мозга [${
m 53}$]. Недавние данные свидетельствуют о том, что лечение ${
m H}_2$ обладает нейропротективным действием у пациентов с церебральным повреждением ${
m I}/{
m R}$ [${
m 54}$]. ${
m H}_2$ также смягчает когнитивные нарушения, вызванные хирургическим вмешательством [${
m 55}$], уменьшает повреждение трансплантата легкого [${
m 56}$] и радиационно-индуцированное повреждение кожи у крыс [${
m 57}$], а также ослабляет вызванное липополисахаридом острое повреждение легких у мышей [${
m 14}$].

Таблица 1

Системы доставки H₂ in vivo

Администрация	Подготовка / способ доставки	Характеристики
Вдыхание	Вдыхать газовую смесь, содержащую H ₂ (<4%) [1, <u>52</u> - <u>53</u>]	1. Быстрые действия, простая доставка, но небезопасная. 2. Не влияет на физиологические параметры крови (температура, артериальное давление, рН, рО 2). 3. Подходит для защиты от острого окислительного стресса. 4. Непрактично дозировать непрерывно.
Пероральный прием воды, богатой водородом (HW)	Dissolving H ₂ in water up to 0.8 mM under atmospheric pressure at room temperature. Drinking HW [58, 63]	1. Convenient, easily administered, safe, efficient. 2. Easily evaporates and is lost in the stomach or intestine. 3. Difficult to control H ₂ concentration administered.
Injection of hydrogen-rich saline(HS)	Intravenous injection[122] Intraperitoneal injection[25] Intrathecal injection [68] Intravitreal injection [201]	Delivery of more accurate H ₂ concentrations.
Direct incorporation	Ваth [69] Хранение пересаженных органов в холодильнике [71] Глазные капли [72]	1. Low cost. 2. Convenient and safe.

Открыть в отдельном окне

Хотя вдыхание H_2 дает быстрые эффекты, этот метод доставки может быть непрактичным для ежедневной профилактической терапии. Из соображений безопасности необходимо строго контролировать концентрацию и дозировку H_2 . В отличие от газообразного H_2 , солюбилизировали H_2 [H_2 -dissolved воды или обогащенного водородом воды (HW)] является портативным, безопасным и легко вводить [58]. H_2 может быть растворен в воде до 0,8 мМ (1,6 мг / л) при атмосферном давлении при комнатной температуре без изменения pH, а 0,8 мМ HW эффективно снижает ожирение на модели мышей [59]. Кроме того, H_2 накопление в печени после перорального введения HW можно измерить с помощью водородного электрода игольчатого типа, чтобы определить, может ли потребление небольших количеств H_2 за короткий период времени эффективно улучшить различные модели заболеваний. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали, что углеводные полимеры, включая гликоген и крахмал, обладают сродством к H_2 [60], а некоторые исследования показали, что употребление HW оказывает положительное влияние на модели заболеваний, таких как болезнь Паркинсона [61], рана неба в полости рта [62], радиационно-индуцированные окислительные повреждения [63], старение тканей пародонта [64] и депрессивно-подобное поведение [65].

Инъекция богатого водородом физиологического раствора

Хотя пероральное введение НW безопасно и удобно, регулирование концентрации вводимого Н 2может быть затруднено, поскольку он испаряется в воде с течением времени и может теряться до абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, инъекции обогащенного водородом физиологического раствора (HS) могут обеспечить более точные дозы Н 2 [66]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что HS можно успешно вводить путем перитонеальной или внутривенной инъекции. Например, инъекция HS оказала нейропротекторный эффект на крысиной модели повреждения спинного мозга [41]. Лечение HS может также использоваться в качестве эффективного радиозащитного агента за счет улавливания свободных радикалов [67] и улучшения выживаемости и неврологического исхода после субарахноидального кровоизлияния (SAH) [25]. Кроме того, интратекальная инъекция HS вызвала обезболивающий эффект у нейропатических крыс за счет снижения активации спинальных астроцитов и микроглии [68].

Прямая диффузия водорода: ванны, глазные капли и погружение

Поскольку Н $_2$ может легко проникать через кожу и распространяться через кровоток по всему телу, теплую ванну НW можно использовать в терапевтических целях в повседневной жизни. Теплые ванны с горячей водой могут минимизировать повреждение кожи, вызванное УФА [69]. Холодильный шкаф, оборудованный ванной с горячей водой, может быть цитопротекторным при различных заболеваниях и при трансплантации органов. В 2011 году Бухгольц u dp. продемонстрировали, что хранение кишечных трансплантатов в консервирующем растворе, содержащем высокие уровни Н $_2$, предотвращает повреждение трансплантата после реперфузии [70]. В 2013 году Нода u dp. обнаружил, что Н $_2$ доставка к сердечным трансплантатам во время сохранения холода эффективно уменьшала повреждение миокарда из-за холодного I / R. Этот новый метод насыщения органов Н $_2$ во время хранения в холодильнике должен быть доработан для потенциального терапевтического и профилактического использования во время трансплантации [71].

 H_{2} , растворенный в физиологическом растворе, также использовался для непосредственной обработки поверхности глаза [72 , 73]. Прямое нанесение глазных капель, содержащих H_{2} , уменьшало повреждение I/R сетчатки на модели крыс [72]. Антиоксидантная терапия с использованием ирригационного раствора, обогащенного H_{2} , была предложена в качестве нового мощного средства лечения роговицы для предотвращения слепоты, вызванной щелочным ожогом [73].

НW-погружение также привлекло в последнее время широкое внимание в физиологии растений. Предварительно предполагалось, что H $_2$ действует как новый биорегулятор, участвующий в передаче сигналов фитогормона [$\underline{74}$], развитии корней [$\underline{22}$, $\underline{75}$], задержке старения плодов [$\underline{23}$] и ответах растений на различные стрессоры, включая паракват [$\underline{76}$], ультрафиолетовое излучение. [$\underline{77}$, $\underline{78}$], засуха [$\underline{79}$], засоление [$\underline{80}$], кадмий [$\underline{81}$], алюминий (Al) [$\underline{21}$] и воздействие ртути [$\underline{20}$, $\underline{21}$].

Повышенный уровень водорода в кишечнике

Н ₂ спонтанно продуцируется в организме в результате ферментации непереваренных углеводов резидентной энтеробактериальной флорой [<u>82</u>]. *Escherichia coli* может продуцировать значительное количество Н _{2 с} помощью фермента гидрогеназы. Однако несколько групп изучали физиологические и терапевтические функции Н ₂, поступающего из желудочно-кишечного тракта. Н ₂, продуцируемый бактериальной ферментацией в кишечнике, укорачивает транзит по толстой кишке, и этот эффект был более заметным в проксимальном, чем в дистальном отделах

толстой кишки [$\underline{83}$]. Кавай u ∂p . продемонстрировал, что H $_2$ высвобождение из кишечно колонизированных бактерий может облегчить индуцированный конканавалином A мышиный гепатит [$\underline{31}$]. Эндогенный H $_2$ также опосредованное подавление воспаления толстой кишки , индуцированного декстран сульфата натрия [$\underline{84}$].

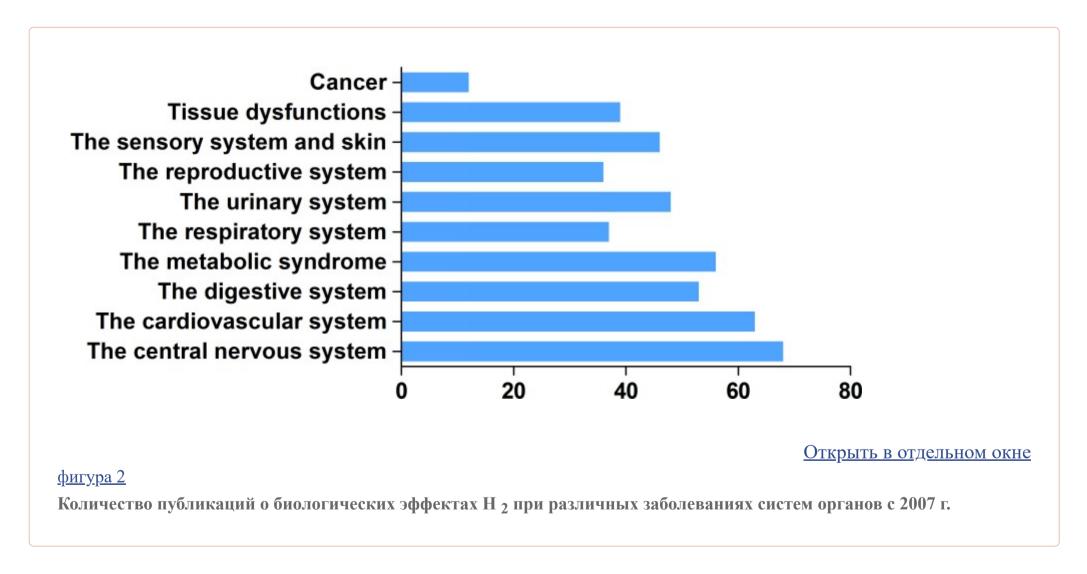
Недавние исследования показывают, что некоторые пероральные препараты и продукты питания стимулируют выработку H $_2$ в кишечнике , и эти результаты могут расширить роль H $_2$ в лечении заболеваний. Акарбоза, ингибитор α -глюкозидазы, увеличивает выработку H $_2$ и нейтрализует окислительный стресс в желудочно-кишечном тракте. Таким образом, Suzuki u ∂p . предположили, что H $_2$, продуцируемый кишечными бактериями, действует как уникальный антиоксидант и предотвращает сердечно-сосудистые события [85]. Пищевая куркума также индуцировала продукцию H $_2$ кишечными бактериями [86], и было показано, что лактулоза является непрямым антиоксидантом, облегчающим воспалительное заболевание кишечника [87, 88]. Эти примеры показывают, что производство эндогенного H $_2$ имеет важные последствия для человеческого организма.

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРИМЕНЕНИЯ Н 2

Безопасность является первоочередной задачей при транспортировке, хранении и применении $\rm H_2$. $\rm H_2$ воспламеняется только при температурах выше 527 ° C и взрывается в результате быстрой цепной реакции с кислородом в диапазоне концентраций $\rm H_2$ от 4 до 75% (об. / Об.) [89 , 90]. Поскольку $\rm H_2$ не является цитотоксичным даже при высоких концентрациях, $\rm H_{2\, nog}$ высоким давлением безопасно используется в газовых смесях для глубоких погружений для предотвращения декомпрессионной болезни и тромбов артериальных газов [91 - 93]. Поскольку вдыхание 1-4% $\rm H_2$ продемонстрировало большую эффективность в медицинских целях, использование $\rm H_2$ при таких низких концентрациях было сочтено возможным и безопасным [1 , 94].

 ${
m H}_2$ имеет уникальные преимущества в клинических применениях. Он эффективно проникает через биомембраны, достигая ядер клеток и митохондрий [$\underline{90}$], и может легко проникать через гематоэнцефалический барьер посредством газовой диффузии, в то время как большинство антиоксидантных соединений не могут. Мониторинг диффузии ${
m H}_2$ в реальном времени можно осуществлять путем измерения концентраций ${
m H}_2$ внутри различных тканей с помощью электродов [$\underline{72}$, $\underline{94}$]. По состоянию на март 2017 года количество публикаций о биологическом или медицинском благотворном влиянии ${
m H}_2$ превысило 450 (рисунок $\underline{2}$). Введение ${
m H}_2$ показало профилактические и терапевтические

эффекты в широком диапазоне моделей заболеваний и заболеваний человека (дополнительная таблица 1). Таким образом, в этом обзоре будут обобщены результаты недавних экспериментальных и клинических исследований реальных применений H_2 .



Влияние водорода на заболевания центральной нервной системы

Поскольку Н 2 может проникать через гематоэнцефалический барьер посредством газовой диффузии [1, 95], терапевтические эффекты Н 2 при заболеваниях центральной нервной системы были тщательно изучены. Осава и его коллеги сообщили в 2007 году, что вдыхание Н 2 уменьшает размер инфаркта на модели крыс с очаговым І / Rповреждением [1]. Исследователи болезни Паркинсона обнаружили, что пероральные препараты HW, даже в таких низких концентрациях, как 5%, облегчают симптомы на мышах за счет снижения окислительного стресса [61, 96]. Дальнейшее исследование показало, что употребление HW и периодическое воздействие H 2 были более эффективными, чем постоянное воздействие H $_2$ [97]. Йоритака $u \partial p$. недавно продемонстрировал, что употребление HW снижает окислительный стресс и улучшает симптомы у пациентов в клинических испытаниях болезни Паркинсона [98]. Более того, эндогенный Н 2 может быть тесно связан с патогенезом болезни Паркинсона. Бреннер и ∂p . обнаружили, что токсины окружающей среды разрушают внутренний меланин, и что меланин может расщеплять молекулу воды на водород и кислород, предполагая, что недостаток эндогенного Н 2 может ускорить процессы болезни Паркинсона [99]. Н 2 также изучался как потенциальное средство лечения болезни Альцгеймера, другого нейродегенеративного состояния. Ли $u \partial p$ сообщили, что инъекция HS улучшает когнитивные функции и функции памяти на модели крыс, подобных болезни Альцгеймера, за счет предотвращения нейровоспаления и окислительного стресса [100], вероятно, частично из-за H 2 -опосредованного подавления аномальной активации IL-1β, JNK и NFκΒ [<u>100</u>]. <u>47</u>].

В дополнение к нейродегенеративным заболеваниям, введение Н $_{2, \, \text{по}}$ - видимому, также облегчает другие заболевания и травмы головного мозга, такие как гипоксия-ишемия (HI) головного мозга [$\underline{101}$], стресс или возрастные когнитивные нарушения [$\underline{95}$, $\underline{102}$], черепно-мозговые травмы [$\underline{103}$], церебральные травмы / Р [$\underline{104}$ - $\underline{106}$], и SAH-индуцированная ранняя травма головного мозга [$\underline{25}$, $\underline{107}$] в моделях грызунов. Однако были сделаны противоречивые наблюдения относительно эффектов Н $_2$ на повреждение головного мозга крыс. Некоторые исследователи сообщили о положительных эффектах терапии Н $_2$ на неонатальной модели крыс НI [$\underline{66}$], в то время как другие считали Н $_2$ неэффективным [$\underline{108}$]. Эти противоположные результаты могут быть связаны с различными экспериментальными условиями, такими как разная степень инсульта НI, возраст детенышей, концентрация Н $_2$ и продолжительность воздействия Н $_2$. Недавнее исследование показало, что введение Н $_2$ без хирургического вмешательства не оказывает нейропротекторного действия и не улучшает функциональные результаты у крыс после внутримозгового

кровоизлияния [$\underline{109}$]. При повреждении спинного мозга лечение H $_2$ улучшало восстановление опорно-двигательного аппарата у крыс [$\underline{110}$] и неврологическое восстановление у мышей с экспериментально индуцированным аутоиммунным энцефаломиелитом [$\underline{111}$].

Влияние водорода на заболевания сердечно-сосудистой системы

Данные свидетельствуют о том, что лечение H $_2$ защищает от повреждения миокарда и развития атеросклероза и других сосудистых заболеваний. Ингаляция H $_2$ ограничивала протяженность инфаркта миокарда без изменения гемодинамических параметров в модели повреждения I / R у крыс [94], что согласуется с другими сообщениями о том, что инъекция HS обеспечивала кардиопротекцию против повреждения I / R [112 - 115]. Холодовое повреждение I / R миокарда после трансплантации сердца является основным фактором, определяющим первичную дисфункцию трансплантата и хроническое отторжение [116], и может способствовать последующему развитию болезни коронарной артерии трансплантата [117]. Исследователи обнаружили, что H $_2$ вдыхание улучшило сердечно-сосудистые травмы I / R у крыс [118], а ежедневное употребление HW может защитить реципиентов сердечного и аортального аллотрансплантата от ухудшения, связанного с воспалением [119]. Нода u dp. недавно разработал новый метод сохранения сердечных трансплантатов с использованием ванны HW [71]. Растворимый H $_2$, доставленный к иссеченным сердечным трансплантатам во время сохранения холода, улучшал холодовые повреждения I / R в трансплантатах от сингенных старых доноров и в аллотрансплантатах, подвергнутых длительному хранению на холоду [71].

В дополнение к лечению повреждения I / R миокарда, лечение НЅ предотвращало гипертрофию левого желудочка у крыс со спонтанной гипертензией [120], инфаркт миокарда крыс, индуцированный изопротеренолом [113], и вызванное доксорубицином повреждение миокарда крыс [121], а также улучшало выживаемость и неврологию. исходы после остановки сердца / реанимации у крыс [122]. Употребление НW облегчало радиационно-индуцированное повреждение миокарда у мышей [123]. Вдыхание Н 2 также улучшило выживаемость и функциональные результаты на крысиной модели с синдромом после остановки сердца [124]. В 2008 году Осава и др. обнаружили, что пероральные НW предотвращают развитие атеросклероза на модели мышей с нокаутом анаполипопротеина Е [125]. Было показано, что введение НЅ предотвращает образование неоинтимы после

повреждения баллона сонной артерии путем подавления ROS и пути TNF- α / NF- κ B [126], а также возникновения церебрального вазоспазма после SAH за счет ограничения сосудистого воспаления и окислительного стресса у крыс [127]. .

Влияние водорода на заболевания пищеварительной системы

В 2001 году Гариб $u \partial p$. обнаружили, что вдыхание Н $_{2 \text{ пол}}$ высоким давлением защищает от вызванного паразитами повреждения печени [11]. Последующие исследования продемонстрировали терапевтические эффекты HW при индуцированном конканавалином А мышином гепатите [31] и хроническом гепатите В у пациентов [128]. Фиброз печени является универсальным последствием хронических заболеваний печени, и стойкое повреждение гепатоцитов вызывает воспалительную реакцию. Н 2 -опосредованное подавление фиброгенеза печени у мышей может быть опосредовано в основном поглощением · OH, которое защищает гепатоциты от повреждения [<u>58</u>]. В модели цирроза на крысах HS в сочетании с N-ацетилцистеином смягчают доксидативный стресс и ангиогенез [40]. Сообщается, что вдыхание H $_2$ также защищает от повреждения I / R печени [$\underline{129}$]. Лю $u \partial p$. продемонстрировали, что внутрибрюшинная инъекция HS может быть широко применимым методом ослабления I / R повреждения печени на модели крыс [130]. Кроме того, многие исследования продемонстрировали защитное действие H $_2$ при других заболеваниях печени, таких как радиационно-индуцированное повреждение у пациентов с опухолью печени [131], гепатотоксичность, вызванная ацетаминофеном [132], повреждение печени, вызванное механической желтухой [45, 133], неалкогольный стеатогепатит и гепатоканцерогенез [134], послеоперационная печеночная недостаточность после обширной гепатэктомии [135], регенерация печени после частичной гепатэктомии [39] и острое повреждение печени при остром некротическом панкреатите [136] на мышиных моделях. Недавняя работа подтвердила, что HS улучшает неалкогольную жировую болезнь печени за счет уменьшения окислительного стресса и активации рецептора, активируемого пролиферацией пероксисом α (PPARα) и экспрессии PPARγ в гепатоцитах крысы [137].

Повреждение кишечника I/R возникает в различных клинических условиях, таких как хирургическое лечение аневризмы брюшной аорты, трансплантация тонкой кишки и окклюзия брыжеечной артерии. Воспаление и окислительный стресс, вызванные повреждением I/R кишечника, являются основными причинами хирургического лечения [138, 139]. Инъекция HS / богатого водородом раствора уменьшала воспаление и окислительный стресс на модели крыс с I/R-травмой и защищала от сократительной дисфункции и повреждения кишечника [140 - 142]. Плохая сохранность и повреждение I/R во время трансплантации тонкого кишечника по-прежнему являются основными

причинами заболеваемости и смертности реципиентов. Бухгольц *и др*. продемонстрировал в 2008 г., что Н ₂лечение улучшило вызванные трансплантатом повреждения кишечника, включая эрозию слизистой оболочки и нарушение слизистого барьера, на модели трансплантата тонкого кишечника крысы [<u>27</u>]. Три года спустя та же группа продемонстрировала, что кишечные трансплантаты, предварительно загруженные Н ₂, демонстрируют превосходную морфологию и функцию в трансплантатах кишечника грызунов, что в конечном итоге способствует выживанию реципиентов [<u>70</u>]. Обработка НS также уменьшала повреждение слизистой оболочки толстой кишки [<u>143</u>] и послеоперационную кишечную непроходимость [<u>144</u>] на мышиных моделях.

Также было показано, что введение Н $_2$ эффективно лечит связанные со стрессом повреждения слизистой оболочки желудка [$\underline{145}$] и вызванные аспирином поражения желудка [$\underline{146}$]. Сюэ u dp. обнаружили, что употребление богатой водородом электролизованной воды подавляет эффект зависимости от дозы аспиринового повреждения желудка на модели крыс [$\underline{147}$]. Введение НS также уменьшало тяжесть острого панкреатита [$\underline{13}$, $\underline{28}$] и повреждения I / R после трансплантации поджелудочной железы у крыс [$\underline{148}$].

Влияние водорода на метаболический синдром

Метаболический синдром относится к распространенному заболеванию, характеризующемуся сочетанием ожирения, дислипидемии, гипертонии и инсулинорезистентности [149]. Окислительный стресс вовлечен в метаболический синдром [150], и многие исследования продемонстрировали защитное действие H $_2$ при метаболических нарушениях [19 , 151 - 153]. В некоторых моделях крыс с специфическим метаболическим синдромом H $_2$ в толстой кишке, образующийся из фруктана, по-видимому, смягчает вызванный воспалением окислительный стресс [151]. НW также предотвращал гломерулосклероз и улучшал клиренс креатинина [153]. Более того, введение HS снижало уровни холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) в плазме и улучшало функцию липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у хомяков, получавших диету с высоким содержанием жиров [154]. У пациентов с потенциальным метаболическим синдромом потребление HW снижает показатели окислительного стресса и повышает уровень супероксиддисмутазы (SOD), тем самым повышая эндогенную антиоксидантную защиту от O2- · [19]. Потребление HW также снизило уровни LDL-С в сыворотке пациентов и улучшило функцию HDL [152].

Лечение H_2 показало положительное влияние на энергетический обмен. Камимура $u \partial p$. обнаружили, что длительное потребление HW снижает жировые отложения и вес, а также уровни глюкозы, инсулина и триглицеридов в плазме за счет стимуляции энергетического метаболизма [$\underline{59}$]. Эта работа показала, что обработка H_2 увеличивает экспрессию

печеночного гормона, фактора роста фибробластов 21, который увеличивает расход жирных кислот и глюкозы [59].

Лечение Н $_2$ также смягчает развитие диабета 2 типа за счет снижения окислительного стресса и улучшения метаболизма глюкозы [155]. На основании наблюдения, что акарбоза индуцирует эндогенную продукцию Н $_2$, Suzuki, *et al.* обнаружили, что лечение акарбозой увеличивает концентрацию Н $_2$ в выдыхаемом воздухе , снижая риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе или диабетом 2 типа. Эти преимущества можно объяснить, по крайней мере частично, способностью акарбозы нейтрализовать окислительный стресс за счет увеличения продукции Н $_2$ в желудочно-кишечном тракте [85]. Амитани u dp. продемонстрировал, что Н $_2$ может оказывать метаболические эффекты, аналогичные эффектам инсулина, а также может быть новой терапевтической альтернативой инсулину при лечении сахарного диабета 1 типа [156].

Влияние водорода на заболевания дыхательной системы

Лечение H $_2$ полезно при лечении различных заболеваний дыхательной системы. Инъекция HS защищает от острого легочного I / R повреждения на моделях крыс [157] и кроликов [158] за счет антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических механизмов. Вдыхание H $_2$ также уменьшало повреждение I / R, вызванное трансплантатом легкого [32 , 159]. Менг и его коллеги недавно продемонстрировали, что инфляция CO или H $_2$ защищает от повреждения I / R на модели трансплантации легкого крысы, и этот эффект был усилен комбинированной обработкой CO и H $_2$. Н $_2$ может оказывать защитное действие за счет регуляции CO, что может объяснить, почему комбинированное лечение показало более сильные защитные эффекты. Однако в этом исследовании не измерялись концентрации CO и H $_2$ в крови реципиента, и оптимальные концентрации CO и H $_2$ требуют дальнейшего изучения [160].

Недавние исследования были сосредоточены на защите H $_2$ от повреждения легких, связанного с сепсисом. Обработка HS подавляла вызванное сепсисом острое повреждение легких у крыс, возможно, в результате антиоксидантной и противовоспалительной активности HS [$\underline{161}$]. Вдыхание H $_2$ также защищает от связанного с сепсисом повреждения легких за счет снижения уровней воспалительного цитокина HMGB1 у мышей с сепсисом, и это частично опосредовано активацией гемеоксигеназы 1 (HO-1) и ее вышестоящего регулятора, Nrf2 [$\underline{162}$]. В 2016 году Тао u dp. продемонстрировали, что введение HS сохраняет уровни аквапорина 1 (AQP1) и AQP5, которые устраняют

внесосудистую воду в легких, для облегчения связанного с сепсисом повреждения легких путем ингибирования митоген-активируемой протеинкиназы р38 и активации JNK [<u>37</u>]. Эти наблюдения предоставляют новые потенциальные терапевтические цели для повреждения легких, связанного с сепсисом.

Исследования также показали, что Н $_2$ улучшает травмы легких, вызванные многими другими факторами, такими как гипероксия [$\underline{163}$, $\underline{164}$], липополисахариды [$\underline{14}$, $\underline{17}$], вдыхание дыма [$\underline{165}$], паракват [$\underline{166}$], монокроталин [$\underline{167}$] и экстенсивное лечение. ожоги [$\underline{168}$]. Исследование, проведенное в 2013 году, показало, что предварительная обработка НЅ улучшила вызванное курением сигарет производство слизи в дыхательных путях и повреждение эпителия дыхательных путей у крыс [$\underline{169}$]. Сяо u dp. обнаружили, что НЅ снижает воспаление и ремоделирование дыхательных путей у астматических мышей за счет инактивации NF-кВ [$\underline{46}$].

Влияние водорода на заболевания мочевыводящей системы

Почечное повреждение I / R, важная причина острого повреждения почек, неизбежно во время различных клинических ситуаций, таких как трансплантация почки, частичная нефрэктомия и лечение аневризм надпочечников аорты [$\underline{170}$ - $\underline{172}$]. Механизмы, ответственные за повреждение почек, остаются в значительной степени неизвестными, хотя, вероятно, вовлечены АФК, воспалительные реакции и апоптоз [$\underline{173}$, $\underline{174}$]. Последние данные свидетельствуют о том, что H $_2$ защищает от повреждения почек I / R, в основном за счет H $_2$ противовоспалительных и антиапоптоз эффектов и избирательное уменьшение цитотоксических ROS [$\underline{175}$, $\underline{176}$].

Аbe и его коллеги связали индуцированное I / R острое повреждение почек со снижением выживаемости аллотрансплантата у пациентов с трансплантированными почками [177]. Предварительная консервация аллотрансплантата в растворе Университета Висконсина, богатого водородом (HRUW), уменьшала повреждение I / R почек, вызванное трансплантацией почек, и подавляла образование цитотоксических AФK, повреждение почечных канальцев и интерстициальный фиброз, что приводило к превосходным долгосрочным результатам почечного трансплантата [177]. Консервирование не влияло на экспрессию интерферона- γ , IL-6 и TNF- α . Исследование 2010 года продемонстрировало, что пероральное введение HW ослабляет местную продукцию этих воспалительных маркеров в условиях аллотрансплантации почки [178]. Мы связываем различия в этих выводах с разными Н $_2$ систем доставки и продолжительности, и мы предполагаем, что длительное пероральное введение HW, по-видимому, имело лучшие

терапевтические эффекты, чем временное консервирование в HRUW. Недавняя работа показывает, что HS защищает от острого повреждения почек после трансплантации печени частично за счет снижения апоптоза, который, возможно, участвует в модуляции опосредованной р53 аутофагии [<u>33</u>].

Были созданы различные модели на животных для изучения терапевтических эффектов H $_2$ при повреждении почек. Накашима-Камимура u dp. в 2009 г. сообщили, что как ингаляция H $_{2, \, \text{так}}$ и пероральная HW снижают нефротоксичность, вызванную цисплатином, без снижения противоопухолевой активности [$\underline{60}$]. Более свежие данные показали, что H $_2$ облегчает повреждение почек, вызванное многими факторами, такими как нефротоксичность, вызванная нитрилотриацетатом железа [$\underline{179}$], оксидативный стресс, вызванный глюкозой и α , β -дикарбонильными соединениями [$\underline{180}$], односторонняя обструкция мочеточника [$\underline{181}$], спонтанная гипертония [$\underline{36}$], глицерин [$\underline{43}$], септический шок [$\underline{182}$], острый панкреатит [$\underline{183}$] и ожоги [$\underline{184}$].

В настоящее время несколько групп опубликовали исследования о влиянии H_2 на мочевой пузырь. Мацумот $u \, \partial p$. не обнаружили очевидной эффективности HW у пациентов с интерстициальным циститом / синдромом болезненного мочевого пузыря, хотя добавление HW в некоторых случаях эффективно снимало боль в мочевом пузыре [185]. Для подтверждения этих результатов потребуются надлежащим образом спланированные крупномасштабные проспективные клинические исследования.

Влияние водорода на заболевания репродуктивной системы

 ${
m H}_2$ также применялся при заболеваниях репродуктивной системы, в первую очередь при травмах яичек. Яички очень чувствительны к повреждению во время терапевтического облучения [186], а лучевая терапия может вызвать азооспермию или бесплодие [187]. В 2012 году Чуай и его коллеги продемонстрировали, что HS ослабляет потерю мужских половых клеток и защищает сперматогенез без побочных эффектов на мышиной модели, индуцированной радиацией [188, 189]. Это стало первым доказательством *in vivo*, свидетельствовавшим о радиозащите ${
m H}_2$ посредством нейтрализации OH в облученной ткани. Было также показано, что HS играет радиозащитную роль в модели повреждения яичек крыс, индуцированной гамма-лучами [190]. Таким образом, терапия ${
m H}_2$ может эффективно сохранять фертильность у мужчин, подвергшихся облучению. Кроме того, HS защищает от повреждений яичек, вызванных ${
m I}/{
m R}$ - и гемисекцией спинного мозга на моделях крыс [191, 192]. Длительное лечение HS уменьшало вызванный никотином окислительный стресс яичек на модели мышей [193] и защищало от эректильной дисфункции на модели крыс с индуцированным стрептозотоцином диабетом [194].

На сегодняшний день только в двух статьях сообщается о терапевтических эффектах H $_2$ при женских репродуктивных заболеваниях. В 2011 году Ян u dp. предположили, что HS действует защитно на модели крыс с преэклампсией посредством эффективного антиоксидантного действия [$\underline{195}$]. HS также ослаблял вызванное химиотерапией повреждение яичников у самок крыс путем подавления неумеренного окислительного стресса, который может регулировать сигнальный путь Nrf2 / антиоксидантный ответный элемент [$\underline{196}$]. Хотя эти исследования обеспечивают некоторую количественную основу для возможного использования H $_2$ в качестве защитного средства при радио- / химиотерапии, необходимы дальнейшие исследования для определения точных механизмов действия.

Влияние водорода на сенсорную систему и кожные заболевания

Повреждение I / R сетчатки возникает при различных заболеваниях глаз, включая глаукому и другие заболевания глазных сосудов [197]. В 2010 году Охаразава *и др.* обнаружили, что введение нагруженных H $_2$ глазных капель защищает сетчатку от острого повреждения I / R путем удаления · OH, что является высокоэффективной нейропротекторной и антиоксидантной стратегией [72]. Было обнаружено, что внутрибрюшинная инъекция HS и ингаляция высоких доз H $_2$ обеспечивают нейрозащиту против повреждения I / R сетчатки через антиоксидантные, противовоспалительные и антиапоптотические пути на моделях крыс [198 , 199]. Неожиданно, терапия HS не подавляла неоваскуляризацию сетчатки на мышиной модели ретинопатии, индуцированной кислородом [200]. Необходимы дополнительные эксперименты для изучения патологических и биохимических механизмов, лежащих в основе этих эффектов.

 ${
m H}_2$ смягчает заболевания сетчатки, вызванные другими факторами, такими как эксайтотоксическое повреждение, вызванное глутаматом [201], повреждение, вызванное светом [16], повреждение зрительного нерва [202] и ретинит, вызванный N-метил-N-нитрозомочевиной (MNU). pigmentosa [203] на моделях грызунов. ${
m H}_2$ также может быть новым мощным средством лечения повреждений роговицы, вызванных щелочным ожогом [73], и продемонстрировал защитное действие при заболеваниях уха. ${
m H}_2$ способствовал восстановлению функции волосковых клеток и уменьшал вызванную шумом временную потерю слуха, удаляя вредные ${
m A\Phi K}$, образующиеся во внутреннем ухе на моделях мышей и морских свинок [204 - 208]]. Другое недавнее исследование показало, что ${
m HS}$ ослабляет активацию эозинофилов на модели аллергического ринита у морских свинок за счет снижения окислительного стресса [209].

Кожа является биологическим защитным барьером для тела, и повреждения кожи, вызванные непосредственно действием радиационной энергии или косвенно свободными радикалами, приводят к радиодермиту почти у 95% пациентов, получающих лучевую терапию. Введение H 2 защищает от дерматита, индуцированного гамма- или рентгеновским излучением [57 , 210], а также от повреждения кожи, вызванного ультрафиолетом (УФ) [211] в моделях на мышах . В 2013 году Шин и др. также наблюдали, что нанесение атомарного водорода, окруженного молекулами воды (H (H 2 O) m), может предотвратить УФ-индуцированное повреждение кожи человека [212]. Введение Н 2также показало потенциальные терапевтические эффекты при острых эритематозных кожных заболеваниях [213], повреждение кожного лоскута I / R у крыс [214 , 215] и псориатические поражения кожи [216]. Недавнее исследование показало, что аутофагия играет важную роль в постгерпетической невралгии (ПГН) у крыс. Таким образом, НЅ может ослаблять гипералгезию и ингибировать высвобождение цитокинов TNF-α, IL-1β, IL-6 у крыс с PHN путем активации аутофагии [217].

Влияние водорода на тканевые дисфункции

В 2011 году Напаока *et al.* продемонстрировали, что H $_2$ защищает культивируемые хондроциты от окислительного стресса путем избирательного восстановления ONOO- [$\underline{218}$], предполагая, что H $_2$ можно использовать для предотвращения или лечения заболеваний суставов. Н $_2$ снижал активность заболевания у пациентов с ревматоидным артритом [$\underline{219}$], уменьшал потерю костной массы, вызванную микрогравитацией [$\underline{220}$], подавлял прогрессирование пародонтита за счет снижения окислительного стресса десен [$\underline{209}$, $\underline{221}$ - $\underline{223}$] и предотвращал вызванный стероидами остеонекроз у кроликов [$\underline{224}$, $\underline{225}$].

 ${
m H}_2$ может также оказывать терапевтическое действие при заболеваниях гематологической системы. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток - потенциально излечивающая терапия многих злокачественных и доброкачественных гематологических заболеваний. Однако острая болезнь трансплантат против хозяина (oPTПX) является летальным осложнением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, что ограничивает ее применение. Введение HS защищало от летального aGVHD в модели трансплантации костного мозга мыши, несовместимой с основным комплексом гистосовместимости [226], и увеличивало выживаемость в модели мыши, индуцированной летальным облучением [227]. Сепсис - самая частая причина смерти в отделениях интенсивной терапии. Комбинированная терапия с ${
m H}_2$ лечение гипероксии или HS обеспечивает повышенную терапевтическую эффективность за счет как антиоксидантных, так и противовоспалительных механизмов и может быть клинически

осуществимым подходом к лечению сепсиса [$\underline{228}$ - $\underline{231}$]. Другие исследования показали, что введение Н $_2$ ускоряет выздоровление у мышей с апластической анемией [$\underline{232}$], повышает щелочность крови у физически активных мужчин [$\underline{233}$, $\underline{234}$], ингибирует индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов у здоровых людей и крыс [$\underline{235}$] и повышает уровень сывороточных антибиотиков. окислительная функция у породистых лошадей [$\underline{236}$].

Кроме того, употребление НW улучшило митохондриальные и воспалительные миопатии у людей [237], уменьшило мышечную дистрофию Дюшенна у мышей [238], уменьшило индуцированный глицерином рабдомиолиз у крыс [43] и уменьшило мышечную усталость, вызванную острыми упражнениями у спортсменов [239]. В 2013 году Чен *и др.* показали, что НS ослабляет индуцированную сывороткой плода бычью пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и неоинтимальную гиперплазию путем ингибирования продукции ROS и инактивации передачи сигналов Ras-ERK1 / 2-MEK1 / 2 и Akt. Таким образом, НS может предотвратить рестеноз человека [49]. Было также показано, что введение HS улучшает состояние скелетных мышц [240] и повреждение I / R миокарда у крыс [112, 241].

Воздействие водорода на рак

Растущее число исследований показало, что опухолевые клетки человека могут продуцировать больше АФК, чем нетрансформированные клеточные линии, способствуя пролиферации раковых клеток, синтезу ДНК, ангиогенезу, инвазии и дистальным метастазам [242 - 244]. В свете мощной способности Н $_2$ улавливать свободные радикалы, введение Н $_2$ все чаще изучается как часть противораковой терапии у людей и других животных. Доул u dp. в 1975 году было отмечено, что гипербарическая терапия Н $_2$ вызывает регресс кожной опухоли у бесшерстных мышей-альбиносов с плоскоклеточной карциномой [10]. Недавно сообщалось, что НW с добавлением наноколлоидов платины проявляет более быструю антиоксидантную активность и преимущественно ингибирует рост клеток карциномы языка человека по сравнению с нормальными клетками [245]. Ионизирующее излучение может привести к канцерогенезу, и в 2011 году Чжао и его коллеги впервые сообщили, что инъекция НS защищала мышей ВАLВ / с от радиационно-индуцированной лимфомы тимуса [246]. Другие исследования показали, что употребление НW предотвращает прогрессирование неалкогольного стеатогепатита и сопутствующего гепатоканцерогенеза у мышей за счет снижения окислительного стресса, воспаления и апоптоза печени [134], а также защищает от нефротоксичности, вызванной нитрилотриацетатом железа, и ранних событий, способствующих развитию опухоли у крыс [179].

 ${
m H}_2$ также может облегчить побочные эффекты, вызванные лучевой терапией рака или противоопухолевыми препаратами. Канг u dp . предположили, что ежедневное потребление HW может смягчить окислительный стресс, вызванный лучевой терапией, и улучшить качество жизни после радиационного воздействия без ущерба для противоопухолевых эффектов у пациентов с опухолями печени [131]. Точно так же введение ${
m H}_2$ защищает от нефротоксичности, вызванной цисплатином [60 , 247], и от вызванного доксорубицином повреждения сердца и печени [121]. Эти данные свидетельствуют о том, что ${
m H}_2$ обладает потенциалом в качестве противоракового терапевтического средства и может использоваться для уменьшения побочных радио- / химиотерапевтических побочных эффектов у пациентов.

Водород в современной клинической медицине

 ${
m H}_2$ плохо растворяется в воде, и это изначально ограничивало его терапевтическое применение. В 2009 году Япония решила эту техническую проблему и произвела HW. В 2012 году только онлайн-продажи оборудования в Японии достигли 20 миллиардов иен. В том же году исследователи из 12 развитых стран, включая США и Германию, начали разработку ${
m H}_2$ как продукта здравоохранения, и мировой рынок HW достиг 22 миллиардов долларов. Отрасли ${
m H}_2$ продолжают расти, и теперь они включают ${
m H}_2$ периферийные изделия на основе водорода, такие как водородные оздоровительные капсулы, водородная косметика, средства для купания, богатые водородом, и оборудование для водородной вентиляции. Первая китайская государственная бренд HW, «Hydrovita» была создана в Пекине в 2013 годе Китайской государственной администрации снадобья впоследствии определен ${
m H}_2$ ингаляции как медицинское поведение в 2015. китайского ${
m H}_2$ рынка, вероятно , будет очень большим, так как есть почти 300 миллионов пациентов с хроническими заболеваниями в этой стране. Соответственно, продукты с ${
m H}_2$ имеют многообещающее будущее как безопасные, простые и удобные продукты для поддержания здоровья с широким потенциалом применения [248].

НАПРАВЛЕНИЯ НА БУДУЩЕЕ: НЕОБХОДИМЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Хотя H $_2$ имеет многообещающее профилактическое и терапевтическое применение при различных заболеваниях, многие проблемы остаются нерешенными. Считается, что около 40 г углеводов попадает в нормальную толстую кишку человека каждый день, поэтому огромные (12 000 мл / день) количества H $_2$ должны выделяться в просвет толстой кишки [$\underline{249}$ - $\underline{251}$]. Количество продуцируемого в кишечнике H $_2$ намного больше, чем количество H $_2$, абсорбируемого

из воды или газа, но в настоящее время внимание специалистов в области медицины привлекают только эффекты экзогенно вводимого H $_2$. Однако кишечный H $_2$ также было показано, что он оказывает благотворное влияние на ремиссию болезни. В модели на мышах восстановление штамма $E.\ coli$, положительного по гидрогеназе, улучшило конканавалин А-индуцированный гепатит [31], хотя употребление HW было более эффективным, чем восстановление положительных по гидрогеназе бактерий в этом исследовании. Тот факт, что некоторые экзогенные пероральные препараты или продукты питания стимулируют выработку H $_{2}$ в кишечнике, поддерживает развитие комбинированной терапии на животных моделях и в клинических испытаниях. Мы предполагаем, что терапия кишечным H $_2$ может расширить роль H $_2$ в лечении заболеваний.

Эффекты реакции на дозу Н $_2$ пока не наблюдались. Употребление НW снижает потерю дофаминергических нейронов на мышиной модели болезни Паркинсона. Примечательно, что такие низкие концентрации Н $_2$, как 0,08 ppm, оказывали почти те же эффекты, что и насыщенные HW (1,5 ppmH $_2$) [$\underline{96}$]. После употребления HW большая часть Н $_2$ в крови не определяется в течение 30 минут [$\underline{178}$], вероятно, из-за истечения из легких. Таким образом, остается неизвестным, насколько эффективным может быть небольшое количество HW в течение короткого периода воздействия. Однако Камимура и его коллеги обнаружили, что Н $_2$ может накапливаться в печени вместе с гликогеном, что может частично объяснить этот феномен [$\underline{59}$]. В другом примере, в виде 2% газа, количество Н $_2$, которое подвергается воздействию человека весом 60 кг в течение 24 часов, будет в 104 или более раз выше, чем количество Н $_2$, вводимое путем питья насыщенного HW. Тем не менее, HW столь же эффективен, а иногда и более эффективен, чем Н $_2$ [$\underline{252}$]. Таким образом, количество введенного Н $_2$, по- видимому, во многих случаях не зависит от силы воздействия.

Кроме того, молекулярные механизмы и первичные молекулярные мишени экзогенно вводимого Н $_2$ внизких дозах все еще неясны. Хотя Н $_2$ регулирует экспрессию различных генов и состояния активации белков, еще предстоит определить, являются ли такие модуляции причиной или результатом физиологических эффектов Н $_2$. Другой важный вопрос заключается в том, как Н $_2$ использует и влияет на перекрестные помехи между антиоксидантными, противовоспалительными, антиапоптотическими и другими биохимическими путями [89]. Было проведено гораздо меньше клинических испытаний, изучающих применение Н $_2$, по сравнению с множеством экспериментов на животных моделях. Тем не менее, многообещающие приложения для Н $_2$ Ожидается, что появится лечение многих

болезней человека, а индивидуальное лечение пациентов является терапевтической целью. Таким образом, необходимы надлежащим образом спланированные крупномасштабные проспективные клинические исследования для оптимизации дозы, времени и способов доставки Н 2.

выводы

Введение Н $_2$ - многообещающий терапевтический вариант для лечения множества заболеваний. В этой статье был рассмотрен текущий прогресс медицинских исследований в отношении Н $_2$, включая его уникальные свойства, возможные механизмы действия, методы доставки, применение в моделях на животных и клинических испытаниях, а также будущее применение в этой области. Хотя важные вопросы остаются без ответа, методы лечения на основе Н $_2$ демонстрируют большие перспективы в качестве новых и инновационных инструментов для предотвращения и лечения человеческих заболеваний, которые в настоящее время являются серьезным бременем для здоровья во всем мире. Лучшее понимание фармакокинетики Н $_2$ и биологических механизмов действия, несомненно, продвинет эту важную молекулу в клиническое применение.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ЦИФРЫ И ТАБЛИЦЫ

<u>Щелкните здесь, чтобы просмотреть.</u> (1.0M, pdf)

<u>Щелкните здесь, чтобы просмотреть.</u> (21 КБ, docx)

Благодарности

Авторы благодарят профессора Ханьминь Цзян (Медицинский университет Тайшань) за дизайн и модификацию рисунков рукописи, а также англоговорящих ученых Oncotarget English Edit OT (english@oncotarget.com) за их синтаксический и грамматический обзор и редактирование.

Сноски

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ГРАНТНАЯ ПОДДЕРЖКА

Эта работа была поддержана грантами Национального фонда естественных наук Китая [номер гранта 81401246, 81600360, 81771711], Научного проекта колледжа провинции Шаньдун [номер гранта J16LK02], Национальных научных и технологических проектов [номер гранта 2014ZX09508003], и Проект развития науки и технологий провинции Шаньдун [номер гранта 2014GSF118044].

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- 1. Осава И., Исикава М., Такахаши К., Ватанабе М., Нисимаки К., Ямагата К., Кацура К., Катаяма Ю., Асох С., Охта С. Водород действует как терапевтический антиоксидант, избирательно уменьшая цитотоксические радикалы кислорода. *Nat Med.* 2007; 13: 688–94. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 2. Финкель Т., Холбрук, штат Нью-Джерси. Окислители, окислительный стресс и биология старения. *Природа*. 2000; 408 : 239–47. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 3. Феррари Р., Чекони С., Курелло С., Карнони А., Пасини Е., Визиоли О. Возникновение окислительного стресса во время реперфузии у экспериментальных животных и мужчин. *Кардиоваск Лекарства Ther.* 1991; 5:277—87. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 4. Вазири Н.Д., Родригес-Итурбе Б. Механизмы заболевания: оксидативный стресс и воспаление в патогенезе гипертонии. *Нат Клин Практ Нефрол.* 2006; 2 : 582–93. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 5. Багул П.К., Банерджи СК. Инсулинорезистентность, окислительный стресс и сердечно-сосудистые осложнения: роль сиртуинов. *Curr Pharm Des.* 2013; 19: 5663–77. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 6. Эль Ассар М., Ангуло Дж., Родригес-Манас Л. Окислительный стресс и сосудистое воспаление при старении. *Free Radic Biol Med.* 2013; 65: 380–401. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 7. Ким Ю.В., Бызова Т.В.. Окислительный стресс при ангиогенезе и сосудистых заболеваниях. *Кровь*. 2014; 123 : 625—31. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 8. Рейтер С., Гупта С.К., Чатурведи М.М., Аггарвал Б.Б. Окислительный стресс, воспаление и рак: как они связаны? *Free Radic Biol Med.* 2010; 49: 1603–16. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 9. Steinhubl SR. Почему антиоксиданты не прошли клинические испытания? *Am J Cardiol*. 2008; 101 : 14D 9D. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 10. Доул М., Уилсон Ф. Р., Файф В. П.. Гипербарическая водородная терапия: возможное лечение рака. *Наука*. 1975; 190 : 152–4. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 11. Гариб Б., Ханна С., Абдаллахи О.М., Лепиди Х., Гардетт Б., Де Реджи М. Противовоспалительные свойства молекулярного водорода: исследование воспаления печени, вызванного паразитами. *CR Acad Sci III*. 2001; 324 : 719—24. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 12. Хоу 3, Ло В., Сунь X, Хао С., Чжан И, Сюй Ф, Ван 3, Лю Б. Богатый водородом физиологический раствор защищает от окислительного повреждения и когнитивного дефицита после легкой черепно-мозговой травмы. *Brain Res Bull.* 2012; 88:560–5. [PubMed] [Google Scholar]
- 13. Zhang DQ, Feng H, Chen WC. Влияние богатого водородом физиологического раствора на острый панкреатит, индуцированный таурохолатами, у крыс. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013: 731932. 2013. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 14. Xie K, Yu Y, Huang Y, Zheng L, Li J, Chen H, Han H, Hou L, Gong G, Wang G. Молекулярный водород улучшает вызванное липополисахаридом острое повреждение легких у мышей за счет уменьшения воспаления и апоптоза. *Шок*. 2012; 37: 548–55. [PubMed] [Google Scholar]
- 15. Окамото А., Кохама К., Аояма-Исикава М., Ямасита Х., Фудзисаки Н., Ямада Т., Юмото Т., Носака Н., Наито Х., Цукахара К., Иида А., Сато К., Котани Дж. И др. Внутрибрюшинно вводимый физиологический раствор, богатый водородом, защищает от послеоперационной кишечной непроходимости и снижает выработку оксида азота. *Операция*. 2016 г. [<u>PubMed</u>]

- 16. Ци Л.С., Яо Л., Лю В., Дуань В.Х, Ван Б., Чжан Л., Чжан З.М. Сиртуин 1 типа опосредует защитный эффект на сетчатку богатого водородом физиологического раствора против светоиндуцированных повреждений у крыс. *Инвестируйте Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56: 8268–79. [PubMed] [Google Scholar]
- 17. Мурамацу Ю., Ито М., Осима Т., Кодзима С., Оно К. Богатая водородом вода улучшает бронхолегочную дисплазию (БЛД) у новорожденных крыс. *Педиатр Пульмонол.* 2016 г. [<u>PubMed</u>]
- 18. Фернандес-Гахардо Р., Матамала Дж. М., Карраско Р., Гутьеррес Р., Мело Р., Родриго Р. Новые терапевтические стратегии при черепно-мозговой травме: острое усиление антиоксидантами. *Наркотики ЦНС*. 2014; 28: 229–48. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 19. Накао А., Тойода Ю., Шарма П., Эванс М., Гатри Н. Эффективность воды, богатой водородом, на антиоксидантный статус субъектов с потенциальным метаболическим синдромом открытое пилотное исследование. *J Clin Biochem Nutr.* 2010; 46: 140–9. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 20. Цуй В., Фанг П., Чжу К., Мао И, Гао С., Се И, Ван Дж, Шен В. Вода, богатая водородом, придает растениям устойчивость к токсичности ртути в проростках люцерны. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2014; 105: 103—11. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 21. Chen M, Cui W., Zhu K, Xie Y, Zhang C, Shen W. Богатая водородом вода смягчает индуцированное алюминием ингибирование удлинения корней люцерны за счет снижения выработки оксида азота. *J Hazard Mater.* 2014; 267 : 40–7. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 22. Lin Y, Zhang W, Qi F, Cui W., Xie Y, Shen W. Богатая водородом вода регулирует развитие придаточных корней огурца в зависимости от гемоксигеназы-1 / монооксида углерода. *J. Plant Physiol.* 2014; 171 : 1— 8. [PubMed] [Google Scholar]
- 23. Ху X, Ли П, Ван И, Гу Р. Вода, богатая водородом, задерживает послеродовое созревание и старение киви. *Food Chem.* 2014; 156 : 100–9. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 24. Рен А., Лю Р., Мяо З.Г., Чжан Х, Цао П.Ф., Чен Техас, Ли ЦЙ, Ши Л., Цзян А.Л., Чжао М.В. Богатая водородом вода регулирует влияние баланса АФК на морфологию, рост и вторичный метаболизм через глутатионпероксидазу в Ganoderma lucidum. *Environ Microbiol.* 2016 г. [<u>PubMed</u>]

- 25. Шао А., Ву Х, Хун И, Ту С., Сун Х, Ву Q, Чжао Q, Чжан Дж, Шэн Дж. Аттенуированная субарахноидальным кровоизлиянием, вызванная субарахноидальным кровоизлиянием, раннее повреждение мозга у крыс путем подавления воспалительной реакции: возможное участие пути NF-карраВ и инфламмасомы NLRP3. *Mol Neurobiol.* 2016; 53: 3462—76. [PubMed] [Google Scholar]
- 26. Тиан И, Го С., Чжан И, Сюй И, Чжао П., Чжао Х. Влияние богатого водородом физиологического раствора на вызванную гепатэктомией послеоперационную когнитивную дисфункцию у старых мышей. *Mol Neurobiol.* 2016 г. [PubMed]
- 27. Buchholz BM, Kaczorowski DJ, Sugimoto R, Yang R, Wang Y, Billiar TR, McCurry KR, Bauer AJ, Nakao A. Ингаляция водорода снижает окислительный стресс при повреждении трансплантата кишечника, вызванном трансплантацией. *Am J Transplant*. 2008; 8: 2015–24. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 28. Чен X, Сунь Ю.П., Ли И, Лю В.В., Сян X.Г., Фан ЛИ, Сун Кью, Сюй СЮ, Цай Дж.М., Жуань С.П., Су Н, Янь Р.Л., Сунь XJ и др. Богатый водородом физиологический раствор облегчает тяжесть индуцированного 1-аргинином острого панкреатита у крыс. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 393 : 308–13. [PubMed] [Google Scholar]
- 29. Кавасаки Х., Гуан Дж., Тамама К. Обработка водородным газом продлевает репликативную продолжительность жизни мультипотенциальных стромальных клеток костного мозга *in vitro*, сохраняя при этом дифференцированный и паракринный потенциалы. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 397: 608–13. [PubMed] [Google Scholar]
- 30. Xie K, Yu Y, Zhang Z, Liu W, Pei Y, Xiong L, Hou L, Wang G. Газообразный водород улучшает выживаемость и повреждение органов в модели генерализованного воспаления, вызванного зимозаном. *Шок.* 2010; 34: 495–501. [PubMed] [Google Scholar]
- 31. Kajiya M, Sato K, Silva MJ, Ouhara K, Do PM, Shanmugam KT, Kawai T. Водород из кишечных бактерий защищает от гепатита, вызванного конканавалином A. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 386 : 316–21. [PubMed] [Google Scholar]
- 32. Кавамура Т., Хуанг С.С., Точиги Н., Ли С., Шигемура Н., Биллиар Т.Р., Окумура М., Накао А., Тойода Ю. Терапия с вдыханием водородного газа для предотвращения ишемии / реперфузионного повреждения, вызванной трансплантатом легких, у крыс. *Трансплантация*. 2010; 90: 1344–51. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 33. Ду X, Шэн М., Ву Л., Чжан И, Ши Д., Вен И, Сюй Р., Ю В. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет острую травму почек после трансплантации печени за счет активации р53-опосредованной аутофагии. *Трансплантация*. 2016; 100 : 563–70. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 34. Cai J, Kang Z, Liu WW, Luo X, Qiang S, Zhang JH, Ohta S, Sun X, Xu W., Tao H, Li R. Терапия водородом снижает апоптоз в неонатальной модели крыс с гипоксией-ишемией. *Neurosci Lett.* 2008; 441 : 167—72. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 35. Hong Y, Shao A, Wang J, Chen S, Wu H, McBride DW, Wu Q, Sun X, Zhang J. Нейропротекторный эффект богатого водородом физиологического раствора против неврологических повреждений и апоптоза при раннем повреждении головного мозга после субарахноидального кровоизлияния: возможно роль сигнального пути Akt / GSK3beta. *PLoS One.* 2014; 9: e96212. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 36. Xin HG, Zhang BB, Wu ZQ, Hang XF, Xu WS, Ni W, Zhang RQ, Miao XH. Потребление воды, богатой водородом, облегчает повреждение почек у крыс со спонтанной гипертонией. *Mol Cell Biochem*. 2014; 392: 117—24. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 37. Тао Б., Лю Л., Ван Н., Ван В., Цзян Дж., Чжан Дж. Влияние богатого водородом физиологического раствора на аквапорин 1, 5 в легких крыс с сепсисом. *J Surg Res.* 2016; 202 : 291–8. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 38. Zhang G, Gao S, Li X, Zhang L, Tan H, Xu L, Chen Y, Geng Y, Lin Y, Aertker B, Sun Y. Фармакологическое посткондиционирование молочной кислотой и богатым водородом физиологическим раствором облегчает реперфузионное повреждение миокарда у крыс. . *Sci Rep.2015*; 5: 9858. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 39. Yu J, Zhang W, Zhang R, Ruan X, Ren P, Lu B. Лактулоза ускоряет регенерацию печени у крыс, индуцируя водород. *J Surg Res.* 2015; 195 : 128–35. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 40. Ли ПК, Ян Й.Й., Хуанг С.С., Се С.Л., Ли К.С., Се Ю.С., Ли Т.Й., Лин Х.С. Сопутствующее ингибирование окислительного стресса и ангиогенеза хроническим лечением солевым раствором, богатым водородом, и N-ацетилцистеином улучшает системную, внутреннюю и печеночную гемодинамику у крыс с циррозом. *Hepatol Res.* 2015; 45: 578–88. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 41. Лю Ф. Т., Сюй С. М., Сян Чж, Ли XN, Ли Дж., Юань Х. Б., Сунь XJ. Молекулярный водород подавляет реактивный астроглиоз, связанный с окислительным повреждением во время повреждения спинного мозга у крыс. *CNS Neurosci Ther.* 2014; 20: 778–86. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 42. Ван Т., Чжао Л., Лю М., Се Ф., Ма Х, Чжао П., Лю И, Ли Дж, Ван М., Ян З, Чжан Ю. Пероральный прием воды, богатой водородом, уменьшал нейротоксичность, вызванную хлорпирифосом, у крыс. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2014; 280 : 169–76. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 43. Гу X, Ян М., Чжао X, Чжао Б., Сунь X, Гао X. Предварительная обработка богатым водородом физиологическим раствором снижает повреждение, вызванное глицерин-индуцированным рабдомиолизом и острым повреждением почек у крыс. *J Surg Res.* 2014; 188 : 243–9. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 44. Накай Й., Сато Б., Ушиама С., Окада С., Абе К., Араи С. Гены, связанные с окислительно-восстановлением печени, активируются при введении насыщенной водородом питьевой воды. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2011; 75: 774—6. [PubMed] [Google Scholar]
- 45. Лю Цюй, Шен В.Ф., Сунь Х.Й., Фан Д.Ф., Накао А., Цай Дж.М., Ян Дж., Чжоу В.П., Шен RX, Ян Дж.М., Сунь XJ. Богатый водородом физиологический раствор защищает от повреждения печени у крыс с механической желтухой. *Liver Int.* 2010; 30: 958–68. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 46. Сяо М., Чжу Т., Ван Т., Вэнь Ф.К. Богатый водородом физиологический раствор снижает ремоделирование дыхательных путей за счет инактивации NF-карраВ на мышиной модели астмы. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17: 1033–43. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 47. Ван Ц., Ли Дж., Лю Цюй, Ян Р., Чжан Дж. Х., Цао Ю. П., Сунь ХЈ. Богатый водородом физиологический раствор снижает окислительный стресс и воспаление путем ингибирования активации JNK и NF-kappaB на крысиной модели болезни Альцгеймера, вызванной бета-амилоидом. *Neurosci Lett.* 2011; 491 : 127–32. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 48. Лю GD, Zhang H, Wang L, Han Q, Zhou SF, Liu P. Молекулярный водород регулирует экспрессию miR-9, miR-21 и miR-199 в LPS-активированных клетках микроглии сетчатки. $Int\ J\ Ophthalmol.\ 2013;\ 6:280$ —
- 5. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 49. Chen Y, Jiang J, Miao H, Chen X, Sun X, Li Y. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и неоинтимальную гиперплазию путем ингибирования продукции активных форм кислорода и инактивации Ras-ERK1 / 2-MEK1 / 2 и Akt пути. *Int J Mol Med*. 2013; 31: 597—606. [PubMed] [Google Scholar]
- 50. Ито Т., Фудзита Ю., Ито М., Масуда А., Оно К., Итихара М., Кодзима Т., Нозава Ю. Молекулярный водород подавляет опосредованную FcepsilonRI передачу сигнала и предотвращает дегрануляцию тучных клеток. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009; 389 : 651–6. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 51. Охта С. Молекулярный водород как профилактический и лечебный медицинский газ: начало, развитие и потенциал водородной медицины. *Pharmacol Ther*. 2014; 144: 1–11. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 52. Оно Х., Нисиджима Й., Адачи Н., Сакамото М., Кудо Й, Канеко К., Накао А., Имаока Т. Базовое исследование вдыхания молекулярного водорода (Н2) у пациентов с острой церебральной ишемией для проверки безопасности с физиологическими параметрами и измерением уровень Н2 в крови. *Med Gas Res.* 2012; 2:
- 21. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 53. Оно Х., Нисидзима Ю., Охта С., Сакамото М., Киноне К., Хорикоси Т., Тамаки М., Такешита Х., Футатуки Т., Охиси В. Лечение ингаляцией газообразного водорода при остром инфаркте головного мозга: рандомизированное контролируемое клиническое исследование безопасности и нейрозащиты. . Журнал инсульта и цереброваскулярных заболеваний. 2017 г. [PubMed]
- 54. Цуй Дж, Чен X, Чжай X, Ши Д., Чжан Р., Чжи X, Ли X, Гу 3, Цао Л., Вэн У. Вдыхание водорода, полученного при электролизе воды, улучшает церебральную ишемию-реперфузию у крыс Возможный новый водородный ресурс для клинического использования. *Неврология*. 2016; 335 : 232. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 55. Xin Y, Liu H, Zhang P, Chang L, Xie K. Ингаляция молекулярного водорода ослабляет послеоперационные когнитивные нарушения у крыс. *Нейроотчет*. 2017 г. [<u>PubMed</u>]
- 56. Zhou H, Fu Z, Wei Y, Liu J, Cui X, Yang W, Ding W, Pan P, Li W. Вдыхание водорода уменьшает повреждение трансплантата легкого у крыс-доноров с мертвым мозгом. *Журнал трансплантации сердца и легких*. 2013; 32 : 251–8. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 57. Ватанабе С., Фудзита М., Исихара М., Тачибана С., Ямамото Ю., Кадзи Т., Каваути Т., Канатани Ю. Защитный эффект вдыхания газообразного водорода при радиационно-индуцированном дерматите и повреждении кожи у крыс. *J Radiat Res.* 2014; 55 : 1107–13. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 58. Кояма Й., Таура К., Хатано Е., Танабе К., Ямамото Г., Накамура К., Яманака К., Китамура К., Нарита М., Нагата Х., Янагида А., Иида Т., Ивайсако К. и др. Влияние перорального приема водородной воды на фиброгенез печени у мышей. *Hepatol Res.* 2014; 44: 663–77. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 59. Камимура Н., Нисимаки К., Осава И., Охта С. Молекулярный водород улучшает ожирение и диабет, индуцируя печеночный FGF21 и стимулируя энергетический метаболизм у мышей db / db. *Ожирение (Серебряная весна)* 2011 г.; 19: 1396–403. [PubMed] [Google Scholar]
- 60. Накашима-Камимура Н., Мори Т., Осава И., Асох С., Охта С. Молекулярный водород снижает нефротоксичность, вызванную противораковым лекарственным средством цисплатином, без снижения противоопухолевой активности у мышей. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009; 64: 753–61. [PubMed] [Google Scholar]
- 61. Fu Y, Ito M, Fujita Y, Ichihara M, Masuda A, Suzuki Y, Maesawa S, Kajita Y, Hirayama M, Ohsawa I, Ohta S, Ohno K. Молекулярный водород защищает от индуцированной 6-гидроксидофамином нигростриатальной дегенерации. на крысиной модели болезни Паркинсона. *Neurosci Lett.* 2009; 453: 81–5. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 62. Тамаки Н., Ориуэла-Кампос, Р. Фукуи, М. Ито, Х.о. Потребление воды, богатой водородом, ускоряет заживление ран рта и неба за счет активации путей защиты Nrf2 / антиоксидант на модели крысы. *Oxid Med Cell Longev.* 2016: 5679040. 2016. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 63. Qian L, Shen J, Chuai Y, Cai J. Водород как новый класс радиозащитного агента. *Int J Biol Sci.* 2013; 9: 887–94. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 64. Томофудзи Т., Кавабата Ю., Касуяма К., Эндо Ю., Йонеда Т., Ямане М., Адзума Т., Экуни Д., Морита М. Влияние богатой водородом воды на старение тканей пародонта у крыс. *Sci Rep.2014*; 4: 5534. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]
- 65. Чжан И, Су В.Дж., Чен И, Ву Т.Й., Гонг Х., Шен XL, Ван YX, Сунь XJ, Цзян Ц.Л. Влияние богатой водородом воды на депрессивное поведение мышей. *Sci Rep.2016*; 6:23742. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 66. Cai J, Kang Z, Liu K, Liu W, Li R, Zhang JH, Luo X, Sun X. Нейропротективные эффекты водородного солевого раствора на модели крыс с гипоксией и ишемией новорожденных. *Brain Res.* 2009: 129–37. 1256.

 [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 67. Zhao S, Yang Y, Liu W, Xuan Z, Wu S, Yu S, Mei K, Huang Y, Zhang P, Cai J, Ni J, Zhao Y. Защитный эффект богатого водородом физиологического раствора против радиационно-индуцированного иммунитета. дисфункция. *J Cell Mol Med*. 2014; 18: 938–46. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 68. Ге Й, Ву Ф, Сунь Х, Сян З, Ян Л., Хуанг С., Лу З, Сунь Й, Ю В. Ф. Интратекальное введение богатого водородом физиологического раствора ослабляет невропатическую боль за счет ингибирования активации спинномозговых астроцитов и микроглии у крыс. *PLoS One*. 2014; 9: e97436. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 69. Като С., Сайто И., Иваи К., Мива Н. Богатая водородом электролизованная теплая вода подавляет образование морщин против УФА-лучей вместе с выработкой коллагена I типа и уменьшением окислительного стресса в фибробластах и предотвращением повреждения клеток в кератиноцитах. *J Photochem Photobiol B.* 2012; 106 : 24—33. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 70. Buchholz BM, Masutani K, Kawamura T, Peng X, Toyoda Y, Billiar TR, Bauer AJ, Nakao A. Консервация, обогащенная водородом, защищает изогенный кишечный трансплантат и изменяет функцию желудка реципиента во время трансплантации. *Трансплантация*. 2011; 92: 985–92. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 71. Нода К., Шигемура Н., Танака И., Кавамура Т., Хюн Лим С., Кокубо К., Биллиар Т.Р., Бермудез К.А., Кобаяши Х., Накао А. Новый метод сохранения сердечных трансплантатов с использованием водяной бани, богатой водородом. *J Пересадка легкого сердца.* 2013; 32 : 241–50. [PubMed] [Google Scholar]
- 72. Охаразава Х., Игараси Т., Йокота Т., Фуджи Х., Судзуки Х., Мачидэ М., Такахаши Х., Охта С., Осава И. Защита сетчатки за счет быстрой диффузии водорода: введение нагруженных водородом глазных капель при ишемии сетчатки. реперфузионная травма. *Инвестируйте Ophthalmol Vis Sci.* 2010; 51: 487–92. [PubMed] [Google Scholar]
- 73. Кубота М., Шиммура С., Кубота С., Мияшита Х., Като Н., Нода К., Одзава Ю., Усуи Т., Исида С., Умедзава К., Курихара Т., Цубота К. Водород и N-ацетил-L-цистеин спасают окислительный стресс. -индуцированный ангиогенез на модели щелочного ожога роговицы у мышей. *Инвестируйте Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 427—33. [PubMed] [Google Scholar]

- 74. Zeng J, Zhang M, Sun X. Молекулярный водород участвует в передаче сигналов фитогормона и стрессовых ответах у растений. *PLoS One*. 2013; 8: e71038. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 75. Чен Ю., Ван М., Ху Л., Ляо В., Давуда М. М., Ли С. Окись углерода участвует в индуцированном газом водорода побочном развитии корней у огурца в условиях имитации стресса засухи. *Фронтальный завод им.* 2017; 8: 128. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]
- 76. Jin Q, Zhu K, Cui W, Xie Y, Han B, Shen W. Газообразный водород действует как новая биоактивная молекула в повышении устойчивости растений к оксидативному стрессу, вызванному паракватом, посредством модуляции сигнальной системы гемоксигеназы-1. *Plant Cell Environ*. 2013; 36: 956–69. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 77. Су H, Ву Ку, Лю И, Цай Дж, Шен В., Ся К., Цуй Дж. Богатая водородом вода восстанавливает гомеостаз АФК, но оказывает различное влияние на синтез антоцианов в двух разновидностях проростков редиса под воздействием УФ-А излучения. *J. Agric Food Chem.* 2014; 62: 6454–62. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 78. Се Ю.Дж., Чжан В., Дуань XL, Дай С., Чжан Ю.Х., Цуй В.Т., Ван Р., Шэнь В.Б. Обогащенное водородом водородное окислительное повреждение, вызванное ультрафиолетом-В, частично связано с манипуляциями метаболизма (изо) флавоноидов и антиоксидантной защиты в Medicago sativa. *Функциональная биология растений*. 2015; 42: 1141–57. [Google Scholar]
- 79. Xie Y, Mao Y, Zhang W, Lai D, Wang Q, Shen W. Производство оксида азота, зависящее от активных форм кислорода, способствует закрытию устьицы, вызванному водородом, у Arabidopsis. *Plant Physiol.* 2014; 165: 759—73. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 80. Xie Y, Mao Y, Lai D, Zhang W, Shen W. H (2) усиливает толерантность арабидопсиса к соли, манипулируя ZAT10 / 12-опосредованной антиоксидантной защитой и контролируя исключение натрия. *PLoS One*. 2012; 7: e49800. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 81. Цуй В., Гао С., Фанг П., Линь Г., Шен В. Снижение токсичности кадмия в Medicago sativa за счет воды, богатой водородом. *J Hazard Mater.* 2013; 260 : 715–24. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 82. Тауер Р.К., Юнгерманн К., Деккер К. Энергосбережение у хемотрофных анаэробных бактерий. *Bacteriol Rev.1977*; 41: 100–80. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]

- 83. Jahng J, Jung IS, Choi EJ, Conklin JL, Park H. Влияние газов метана и водорода, производимых кишечными бактериями, на перистальтику подвздошной кишки и время прохождения через толстую кишку. *Нейрогастроэнтерол Мотил.* 2012; 24: 185–90. e92. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 84. Kajiya M, Silva MJ, Sato K, Ouhara K, Kawai T. Водород опосредует подавление воспаления толстой кишки, вызванного декстрановым сульфатом натрия. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 386: 11–5. [PubMed] [Google Scholar]
- 85. Судзуки Ю., Сано М., Хаясида К., Осава И., Охта С., Фукуда К. Связаны ли эффекты ингибиторов альфаглюкозидазы на сердечно-сосудистые события с повышенным уровнем газообразного водорода в желудочно-кишечном тракте? *FEBS Lett.* 2009; 583: 2157–9. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 86. Шимучи А., Нос К., Такаока М., Хаяси Х., Кондо Т. Влияние диетической куркумы на водород в дыхании. *Dig Dis Sci.* 2009; 54 : 1725–9. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 87. Чен X, Цзо Цюй, Хай Й, Сунь XJ. Лактулоза: антиоксидант непрямого действия, облегчающий воспалительное заболевание кишечника за счет увеличения производства водорода. *Мед-гипотезы*. 2011; 76: 325—7. [PubMed] [Google Scholar]
- 88. Chen X, Zhai X, Shi J, Liu WW, Tao H, Sun X, Kang Z. Лактулоза опосредует подавление индуцированного декстраном натрия сульфатом воспаления толстой кишки за счет увеличения производства водорода. *Dig Dis Sci.* 2013; 58: 1560–8. [PubMed] [Google Scholar]
- 89. Охта С. Недавние успехи в водородной медицине: потенциал молекулярного водорода для профилактических и терапевтических применений. *Curr Pharm Des.* 2011; 17: 2241–
- 52. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]
- 90. Охта С. Молекулярный водород новый антиоксидант, эффективно снижающий окислительный стресс с потенциалом лечения митохондриальных заболеваний. *Biochim Biophys Acta*. 2012: 586–94. 1820. [PubMed] [Google Scholar]
- 91. Абрайни Дж. Х., Гардетт-Шаффур М.С., Мартинес Э., Ростейн Дж. К., Лемэр С. Психофизиологические реакции у людей во время погружения в открытом море на глубину 500 м с водородно-гелий-кислородной смесью. *J Appl Physiol.* 1985; 76: 1113–8. 1994. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 92. Лилло Р.С., Паркер Е.С., Портер В.Р. Сравнение декомпрессии гелия и водорода у крыс. *J Appl Physiol*. 1985; 82: 892–901. 1997. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 93. Фонтанари П., Бадье М., Гильо С., Томей С., Бернет Х, Гардетт Б., Джаммес Й. Изменения максимальной производительности инспираторных и скелетных мышц во время и после рекордного погружения человека на Гидра 10 с давлением 7,1 МПа. *Eur J Appl Physiol.* 2000; 81 : 325–8. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 94. Хаясида К., Сано М., Осава И., Синмура К., Тамаки К., Кимура К., Эндо Дж., Катаяма Т., Кавамура А., Косака С., Макино С., Охта С., Огава С. и др. Вдыхание газообразного водорода уменьшает размер инфаркта на крысиной модели ишемического реперфузионного повреждения миокарда. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 373: 30—5. [PubMed] [Google Scholar]
- 95. Нагата К., Накашима-Камимура Н., Миками Т., Осава И., Охта С. Потребление молекулярного водорода предотвращает вызванные стрессом нарушения в задачах обучения, зависящих от гиппокампа, во время хронического физического ограничения у мышей. *Нейропсихофармакология*. 2009; 34 : 501–8. [PubMed] [Google Scholar]
- 96. Фудзита К., Сейке Т., Юцудо Н., Оно М., Ямада Х., Ямагути Х., Сакуми К., Ямакава И., Кидо М.А., Такаки А., Катафучи Т., Танака И., Накабеппу И. и др. Водород в питьевой воде снижает потерю дофаминергических нейронов в модели болезни Паркинсона у мышей с 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридином. *PLoS One*. 2009; 4: e7247. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]
- 97. Ито М., Хираяма М., Ямаи К., Гото С., Итихара М., Оно К. Питьевая вода с водородом и периодическое воздействие газообразного водорода, но не лактулоза или постоянное воздействие газообразного водорода, предотвращают у крыс болезнь Паркинсона, вызванную 6-гидроксидофамином. *Med Gas Res.* 2012; 2:
- 15. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 98. Йоритака А., Таканаши М., Хираяма М., Накахара Т., Охта С., Хаттори Н. Пилотное исследование Н (2) терапии болезни Паркинсона: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. *Mov Disord*. 2013; 28: 836–9. [PubMed] [Google Scholar]
- 99. Болезнь Бреннера С. Паркинсона может быть вызвана неспособностью меланина в черной субстанции производить молекулярный водород в результате диссоциации воды, чтобы защитить мозг от окислительного стресса. *Мед-гипотезы*. 2014; 82:503. [PubMed] [Google Scholar]

- 100. Ли Дж., Ван Ц., Чжан Дж. Х., Цай Дж. М., Цао Ю. П., Сунь ХЈ. Богатый водородом физиологический раствор улучшает функцию памяти у крыс с вызванной амилоидом-бета болезнью Альцгеймера за счет снижения окислительного стресса. *Brain Res.* 2010: 152–61. 1328. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 101. Бай X, Лю C., Юань Л., Се И, Ли Т., Ван Л., Ван X, Чжан Т., Цинь С., Сун Дж, Ге Л., Ван 3. Богатый водородом физиологический раствор опосредует нейрозащиту через регуляцию эндоплазматического ретикулума. стресс и аутофагия при гипоксии-ишемии неонатального повреждения головного мозга у мышей. *Brain Res.* 2016 г. [<u>PubMed</u>]
- 102. Гу И, Хуанг С.С., Иноуэ Т., Ямасита Т., Исида Т., Канг К.М., Накао А. Питье водородной воды улучшило когнитивные нарушения у мышей с ускоренным старением. *J Clin Biochem Nutr.* 2010; 46: 269—76. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]
- 103. Джи X, Тиан И, Се К., Лю В., Цюй И, Фей 3. Защитные эффекты богатого водородом физиологического раствора на крысиной модели черепно-мозговой травмы за счет снижения окислительного стресса. *J Surg Res.* 2012; 178 : e9–16. [PubMed] [Google Scholar]
- 104. Li Q, Yu P, Zeng Q, Luo B, Cai S, Hui K, Yu G, Zhu C, Chen X, Duan M, Sun X. Нейропротекторный эффект богатого водородом физиологического раствора у крыс с глобальной церебральной ишемией / реперфузией: Повышенная регуляция Treg и пониженная экспрессия miR-21, miR-210 и NF-карраВ. *Neurochem Res.* 2016. [Бесплатная статья PMC] [PubMed]
- 105. Цуй Дж., Чен X, Чжай X, Ши Д., Чжан Р., Чжи X, Ли X, Гу 3, Цао Л., Вен В, Чжан Дж, Ван Л., Сунь X и др. Вдыхание воды, полученного при электролизе водорода, улучшает церебральную ишемию-реперфузию у крыс возможный новый источник водорода для клинического использования. *Неврология*. 2016; 335 : 232—41. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 106. Гао Й, Гуй К., Джин Л., Ю П, Ву Л., Цао Л., Ван К., Дуань М. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет стресс эндоплазматического ретикулума гиппокампа после остановки сердца у крыс. *Neurosci Lett.* 2017; 640: 29–36. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 107. Zhuang Z, Sun XJ, Zhang X, Liu HD, You WC, Ma CY, Zhu L, Zhou ML, Shi JX. Путь ядерного фактора-kappaB / Bcl-XL участвует в защитном действии богатого водородом физиологического раствора на мозг после экспериментального субарахноидального кровоизлияния у кроликов. *J Neurosci Res.* 2013; 91 : 1599–608. [PubMed] [Google Scholar]

- 108. Матчетт Г.А., Фатхали Н., Хасегава Ю., Джадхав В., Островски Р.П., Мартин Р.Д., Доротта И.Р., Сун Х, Чжан Дж. Х. Газообразный водород неэффективен в моделях умеренной и тяжелой неонатальной гипоксии-ишемии на крысах. *Brain Res.* 2009: 90–7. 1259. [PubMed] [Google Scholar]
- 109. Такеучи С., Нагатани К., Отани Н., Вада К., Мори К. Водород не оказывает нейропротекторного действия и не улучшает функциональные результаты у крыс после внутримозгового кровоизлияния. *Turk Neurosurg.* 2016; 26: 854–9. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 110. Chen C, Chen Q, Mao Y, Xu S, Xia C, Shi X, Zhang JH, Yuan H, Sun X. Богатый водородом физиологический раствор защищает от травм спинного мозга у крыс. *Neurochem Res.* 2010; 35: 1111–8. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 111. Zhao M, Liu MD, Pu YY, Wang D, Xie Y, Xue GC, Jiang Y, Yang QQ, Sun XJ, Cao L. Богатая водородом вода улучшает неврологическое функциональное восстановление у мышей с экспериментальным аутоиммунным энцефаломиелитом. *J Neuroimmunol.* 2016; 294: 6–13. [PubMed] [Google Scholar]
- 112. Сунь К., Кан З., Цай Дж., Лю В., Лю Ю., Чжан Дж.Х., Денобл П.Дж., Тао Х., Сунь Х. Богатый водородом физиологический раствор защищает миокард от ишемии / реперфузионного повреждения у крыс. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009; 234 : 1212–9. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 113. Цзин Л., Ван И, Чжао Х.М., Чжао Б., Хань Дж.Дж., Цинь С.К., Сунь ХЈ. Кардиозащитный эффект богатого водородом физиологического раствора на инфаркт миокарда, индуцированный изопротеренолом, у крыс. *Heart Lung Circ*. 2015; 24:602–10. [PubMed] [Google Scholar]
- 114. Пан 3., Чжао Ю., Ю Х., Лю Д., Сюй Х. Влияние богатого водородом физиологического раствора на аутофагию кардиомиоцитов во время реперфузии ишемии миокарда у старых крыс. [Статья на китайском языке]. Чжунхуа И Сюэ За Чжи. 2015; 95 : 2022–6. [PubMed] [Google Scholar]
- 115. Yue L, Li H, Zhao Y, Li J, Wang B. Влияние богатого водородом физиологического раствора на сигнальные пути Akt / GSK3beta и сердечную функцию во время ишемии-реперфузии миокарда у крыс. [Статья на китайском языке] *Чжунхуа И Сюэ За Чжи*. 2015; 95 : 1483–7. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 116. Рыцарь Р.Дж., Дикман С., Лю Х., Мартинелли Г.П. Холодовое ишемическое повреждение ускоряет прогрессирование до хронического отторжения на модели сердечного аллотрансплантата крысы. *Трансплантация*. 1997; 64: 1102–7. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 117. Танака М., Мохтари Г.К., Терри Р.Д., Гунаван Ф., Бальзам Л.Б., Хойт Г., Ли К.Х., Цао П.С., Роббинс Р.С. Длительная холодовая ишемия в сердечных аллотрансплантатах крыс линейно способствует ишемическому реперфузионному повреждению и развитию болезни коронарной артерии трансплантата. *Ј Пересадка легкого сердца*. 2005; 24: 1906—14. [PubMed] [Google Scholar]
- 118. Schibilsky D, Beyersdorf F, Goebel U. Re: Улучшение сердечной холодовой ишемии / реперфузионного повреждения у крыс с помощью вдыхания водорода или монооксида углерода, или того и другого. *J Пересадка легкого сердца*. 2010; 29: 1442. обсуждение -3. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 119. Нода К., Танака И., Шигемура Н., Кавамура Т., Ван И, Масутани К., Сан Х, Тойода Ю., Бермудес К.А., Накао А. Питьевая вода с добавлением водорода защищает сердечные аллотрансплантаты от разрушения, связанного с воспалением. *Transpl Int.* 2012; 25: 1213–22. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 120. Yu YS, Zheng H. Хроническое лечение солевым раствором, богатым водородом, снижает окислительный стресс и ослабляет гипертрофию левого желудочка у крыс со спонтанной гипертензией. *Mol Cell Biochem*. 2012; 365 : 233—42. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 121. Гао Й, Ян Х, Фань И, Ли Л., Фанг Дж, Ян В. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет сердечные и печеночные травмы в модели крысы с доксорубицином путем ингибирования воспаления и апоптоза. *Медиаторы Inflamm*. 2016: 1320365. 2016. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 122. Хо Т.Т., Цзэн Й., Лю Синь, Сунь Л., Хань Х.З., Чен Х.Г., Лу Чж, Хуан И, Не Х., Донг Х.Л., Се К.Л., Сюн Л.З. Богатый водородом физиологический раствор улучшает выживаемость и неврологический исход после остановки сердца и сердечно-легочной реанимации у крыс. *Anesth Analg.* 2014; 119 : 368–80. [PubMed] [Google Scholar]
- 123. Qian L, Cao F, Cui J, Wang Y, Huang Y, Chuai Y, Zaho L, Jiang H, Cai J. Потенциальные кардиозащитные эффекты водорода у облученных мышей. *J Radiat Res.* 2010; 51 : 741–7. [PubMed] [Google Scholar]
- 124. Hayashida K, Sano M, Kamimura N, Yokota T, Suzuki M, Maekawa Y, Kawamura A, Abe T., Ohta S, Fukuda K, Hori S. Газ H (2) улучшает функциональный исход после остановки сердца в сопоставимой степени к терапевтическому переохлаждению на крысиной модели. *J Am Heart Assoc*. 2012; 1: e003459. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]

- 125. Осава И., Нисимаки К., Ямагата К., Исикава М., Охта С. Потребление водородной воды предотвращает атеросклероз у мышей с нокаутом аполипопротеина E. Biochem Biophys Res Commun. 2008; 377: 1195-8. [PubMed] [Google Scholar]
- 126. Qin ZX, Yu P, Qian DH, Song MB, Tan H, Yu Y, Li W, Wang H, Liu J, Wang Q, Sun XJ, Jiang H, Zhu JK и др. Богатый водородом физиологический раствор предотвращает образование неоинтимы после баллонного повреждения сонной артерии, подавляя ROS и путь TNF-alpha / NF-kappaB. Атеросклероз. 2012; 220: 343–50. [PubMed] [Google Scholar]
- 127. Hong Y, Guo S, Chen S, Sun C, Zhang J, Sun X. Благоприятное влияние богатого водородом физиологического раствора на церебральный вазоспазм после экспериментального субарахноидального кровоизлияния у крыс. J Neurosci Res. 2012; 90: 1670–80. [PubMed] [Google Scholar]
- 128. Xia C, Liu W, Zeng D, Zhu L, Sun X. Влияние воды, богатой водородом, на окислительный стресс, функцию печени и вирусную нагрузку у пациентов с хроническим гепатитом В. Clin Transl Sci. 2013; 6: 372-5. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 129. Фукуда К., Асох С., Исикава М., Ямамото Ю., Осава И., Охта С. Вдыхание газообразного водорода подавляет повреждение печени, вызванное ишемией / реперфузией, за счет снижения окислительного стресса. Biochem Biophys Res Commun. 2007; 361 : 670–4. [PubMed] [Google Scholar]
- 130. Лю И, Ян Л., Тао К., Вискайчипи М. П., Ллойд Д. М., Сан Х, Ирвин М. Г., Ма Д., Ю. В. Защитные эффекты обогащенного водородом физиологического раствора на реперфузионное повреждение ишемии печени за счет снижения окислительного стресса и высвобождения HMGB1. *БМЦ Гастроэнтерол.* 2014; 14:
- 12. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 131. Канг К.М., Кан Ю.Н., Чой И.Б., Гу Й., Кавамура Т., Тойода Ю., Накао А. Влияние питья богатой водородом воды на качество жизни пациентов, получавших лучевую терапию опухолей печени. Med Gas Res. 2011; 1: 11. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 132. Zhang JY, Song SD, Pang Q, Zhang RY, Wan Y, Yuan DW, Wu QF, Liu C. Богатая водородом вода защищает мышей от гепатотоксичности, вызванной ацетаминофеном. Мир Дж. Гастроэнтерол. 2015; 21: 4195-209. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]

- 133. Лю Кью, Ли Б.С., Сонг Й.Дж., Ху М.Г., Лу Дж.Й., Гао А., Сан ХЈ, Го ХМ, Лю Р. Богатый водородом физиологический раствор защищает от митохондриальной дисфункции и апоптоза у мышей с механической желтухой. *Мол Мед Pen.* 2016; 13:3588–96. [PubMed] [Google Scholar]
- 134. Кавай Д., Такаки А., Накацука А., Вада Дж., Тамаки Н., Ясунака Т., Коике К., Цудзаки Р., Мацумото К., Мияке Ю., Сираха Н., Морита М., Макино Н. и др. Вода, богатая водородом, предотвращает прогрессирование неалкогольного стеатогепатита и сопутствующего гепатоканцерогенеза у мышей. *Гепатология*. 2012; 56: 912—21. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 135. Тан Ю.К., Се Ф., Чжан Х.Л., Чжу Ю.Л., Чен К., Тан Х.М., Ху Б.С., Ян Дж.М., Тан Дж.В. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет послеоперационную печеночную недостаточность у крыс после обширной гепатэктомии. *Клин Рес Гепатол Гастроэнтерол.* 2014; 38: 337–45. [PubMed] [Google Scholar]
- 136. Ши Кью, Чен Ц., Дэн У.Х., Ван П, Цзо Т., Чжао Л., Ю Дж, Чжао К.Л., Мэй Ф.К., Ли Ц., Ван Г.Р., Ван В.Х. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет острое повреждение печени при остром некротическом панкреатите, подавляя воспаление и апоптоз, включая JNK и р38, активированные митогеном протеинкиназы, зависимые от активных форм кислорода. Поджелудочная железа. 2016; 45: 1424–31. [PubMed] [Google Scholar]
- 137. Zhai X, Chen X, Lu J, Zhang Y, Sun X, Huang Q, Wang Q. Богатый водородом физиологический раствор улучшает неалкогольную жировую болезнь печени, снимая окислительный стресс и активируя PPARalpha и PPARgamma в печени. *Мол Мед Pen.* 2017; 15: 1305–12. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 138. Цикалезе Л., Силери П., Грин М., Абу-Эльмагд К., Кодошис С., Рейес Дж. Бактериальная транслокация в клинической трансплантации кишечника. *Трансплантация*. 2001; 71: 1414—7 [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 139. Акчакая А., Алимоглу О., Сахин М., Аббасоглу С.Д. Ишемическое реперфузионное повреждение после окклюзии верхней брыжеечной артерии и обструкции удушения. *J Surg Res.* 2002; 108 : 39–43. [PubMed] [Google Scholar]
- 140. Zheng X, Mao Y, Cai J, Li Y, Liu W., Sun P, Zhang JH, Sun X, Yuan H. Богатый водородом физиологический раствор защищает от кишечной ишемии / реперфузионного повреждения у крыс. *Free Radic Res.* 2009; 43: 478–84. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 141. Chen H, Sun YP, Hu PF, Liu WW, Xiang HG, Li Y, Yan RL, Su N, Ruan CP, Sun XJ, Wang Q. Влияние богатого водородом физиологического раствора на сократительные и структурные изменения кишечника. индуцированная ишемией-реперфузией у крыс. *J Surg Res.* 2011; 167 : 316–22. [PubMed] [Google Scholar]
- 142. Шигета Т., Сакамото С., Ли ХК, Цай С., Лю С., Курокава Р., Накадзава А., Касахара М., Уемото С. Люминальная инъекция раствора, богатого водородом, уменьшает повреждение кишечной ишемии-реперфузии у крыс. *Трансплантация*. 2015; 99: 500–7. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 143. Хэ Дж, Сюн С., Чжан Дж, Ван Дж, Сунь А., Мэй Х, Сунь Х, Чжан С., Ван К. Защитные эффекты богатого водородом физиологического раствора на модели язвенного колита на крысах. *J Surg Res.* 2013; 185: 174—81. [PubMed] [Google Scholar]
- 144. Окамото А., Кохама К., Аояма-Исикава М., Ямасита Х., Фудзисаки Н., Ямада Т., Юмото Т., Носака Н., Наито Х., Цукахара К., Иида А., Сато К., Котани Дж. И др. Внутрибрюшинно вводимый физиологический раствор, богатый водородом, защищает от послеоперационной кишечной непроходимости и снижает выработку оксида азота. *Операция*. 2016; 160: 623–31. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 145. Лю X, Chen Z, Mao N, Xie Y. Защита водорода от язвы желудка, вызванной стрессом. *Int Immunopharmacol.* 2012; 13: 197–203. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 146. Zhang JY, Wu QF, Wan Y, Song SD, Xu J, Xu XS, Chang HL, Tai MH, Dong YF, Liu C. Защитная роль воды, богатой водородом, на индуцированное аспирином повреждение слизистой оболочки желудка у крыс. *Мир Дж. Гастроэнтерол.* 2014; 20 : 1614–22. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 147. Xue J, Shang G, Tanaka Y, Saihara Y, Hou L, Velasquez N, Liu W., Lu Y. Дозозависимое подавление повреждения желудка водородом в щелочной электролизованной питьевой воде. *BMC Complement Altern Med.* 2014; 14: 81. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 148. Ло З.Л., Ченг Л., Рен Дж.Д., Фанг К., Сян К., Сюй Х.Т., Тан Л.Дж., Ван Т., Тиан Ф.З. Богатый водородом физиологический раствор защищает от ишемии / реперфузионного повреждения трансплантатов после трансплантации поджелудочной железы, снижая окислительный стресс у крыс. *Медиаторы Inflamm*. 2015: 281985. 2015. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]

- 149. Гранди С. М., Брюер Х. Б., мл., Климан Дж. И., Смит С. К., мл., Ленфант С. Определение метаболического синдрома: отчет Национального института сердца, легких и крови / конференции Американской кардиологической ассоциации по научным вопросам, связанным с определением. *Артериосклер Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: e13—8. [PubMed] [Google Scholar]
- 150. Фурукава С., Фудзита Т., Симабукуро М., Иваки М., Ямада Ю., Накадзима Ю., Накаяма О, Макишима М., Мацуда М., Шимомура И. Повышенный окислительный стресс при ожирении и его влияние на метаболический синдром. *J Clin Invest.* 2004; 114: 1752–61. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]
- 151. Нисимура Н., Танабе Х., Адачи М., Ямамото Т., Фукусима М. Водород толстой кишки, образующийся из фруктана, диффундирует в брюшную полость и снижает содержание цитокинов жировой мРНК у крыс. *J Nutr.* 2013; 143 : 1943—9. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 152. Song G, Li M, Sang H, Zhang L, Li X, Yao S, Yu Y, Zong C, Xue Y, Qin S. Богатая водородом вода снижает уровень холестерина ЛПНП в сыворотке и улучшает функцию ЛПВП у пациентов с потенциальным потенциалом. метаболический синдром. *J Lipid Res.* 2013; 54: 1884–93. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 153. Hashimoto M, Katakura M, Nabika T., Tanabe Y, Hossain S, Tsuchikura S, Shido O. Влияние воды, богатой водородом, на аномалии у крыс SHR.Cg-Leprcp / NDmcr модель крыс с метаболическим синдромом. *Med Gas Res.* 2011; 1: 26. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]
- 154. Zong C, Song G, Yao S, Li L, Yu Y, Feng L, Guo S, Luo T, Qin S. Введение насыщенного водородом физиологического раствора снижает уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме и улучшает функцию липопротеинов высокой плотности. у хомяков, питающихся жирной диетой. *Обмен веществ*. 2012; 61: 794—800. [PubMed] [Google Scholar]
- 155. Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, Hosoda H, Fukui M, Nakamura N, Kitawaki J, Imai S, Nakano K, Ohta M, Adachi T, Obayashi H, Yoshikawa T. Добавление воды, богатой водородом, улучшает липид и метаболизм глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа или нарушением толерантности к глюкозе. *Nutr Res.* 2008; 28: 137–43. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 156. Амитани Х., Асакава А., Ченг К., Амитани М., Каймото К., Накано М., Ушикай М., Ли Й, Цай М., Ли Дж. Б., Тераши М., Чаолу Х., Камимура Р. и др. Водород улучшает гликемический контроль у животных с диабетом 1 типа, способствуя захвату глюкозы скелетными мышцами. *PLoS One*. 2013; 8:

- e53913. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 157. Shi J, Yao F, Zhong C, Pan X, Yang Y, Lin Q. Солевой раствор водорода защищает от острой ишемии / реперфузии легких у крыс. *Heart Lung Circ*. 2012; 21: 556–63. [PubMed] [Google Scholar]
- 158. Ли X, Чжоу Р., Лю Дж, Ли Кью, Чжан Дж, Му Дж, Сан X. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет ишемию-реперфузию легких у кроликов. *J Surg Res.* 2012; 174: e11–6. [PubMed] [Google Scholar]
- 159. Zhou H, Fu Z, Wei Y, Liu J, Cui X, Yang W, Ding W, Pan P, Li W. Вдыхание водорода уменьшает повреждение трансплантата легкого у крыс-доноров с мертвым мозгом. *J Пересадка легкого сердца*. 2013; 32: 251–8. [PubMed] [Google Scholar]
- 160. Meng C, Ma L, Niu L, Cui X, Liu J, Kang J, Liu R, Xing J, Jiang C, Zhou H. Защита донорского вздутия легких в условиях холодовой ишемии от ишемического реперфузионного повреждения углеродом. монооксид, водород или и то, и другое у крыс. *Life Sci.* 2016; 151: 199–206. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 161. Zhai Y, Zhou X, Dai Q, Fan Y, Huang X. Богатый водородом физиологический раствор облегчает повреждение легких, связанное с перевязкой слепой кишки и сепсисом, вызванным пункцией у крыс. *Опыт Мол Патол.* 2015; 98: 268–76. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 162. Li Y, Xie K, Chen H, Wang G, Yu Y. Газообразный водород ингибирует высвобождение высокоподвижного блока 1 группы у мышей с сепсисом за счет активации гемоксигеназы 1. *J Surg Res.* 2015; 196 : 136—48. [PubMed] [Google Scholar]
- 163. Sun Q, Cai J, Liu S, Liu Y, Xu W., Tao H, Sun X. Богатый водородом физиологический раствор обеспечивает защиту от гипероксического повреждения легких. *J Surg Res.* 2011; 165: e43–9. [PubMed] [Google Scholar]
- 164. Кавамура Т., Вакабаяси Н., Шигемура Н., Хуанг К.С., Масутани К., Танака Ю., Нода К., Пэн Х, Такахаши Т., Биллиар Т.Р., Окумура М., Тойода Ю., Кенслер Т.В. и др. Газообразный водород снижает гипероксическое повреждение легких через путь Nrf2 *in vivo* . *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2013; 304 : L646—56. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]

- 165. Чен X, Лю Ц., Ван Д., Фэн С., Чжао Ю., Ши Ю. Защитные эффекты богатого водородом физиологического раствора на крыс с травмой от вдыхания дыма. *Oxid Med Cell Longev.* 2015: 106836. 2015. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]
- 166. Лю С., Лю К., Сунь К., Лю В., Сюй В., Денобл П., Тао Х., Сунь Х. Потребление водородной воды снижает вызванное паракватом острое повреждение легких у крыс. *J Biomed Biotechnol*. 2011: 305086. 2011. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]
- 167. Ван Ю, Цзин Л., Чжао Х.М., Хань Дж.Дж., Ся З.Л., Цинь С.К., Ву Ю.П., Сунь ХЈ. Защитные эффекты богатого водородом физиологического раствора на индуцированную монокроталином легочную гипертензию на модели крыс. *Respir Res.* 2011; 12: 26. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 168. Fang Y, Fu XJ, Gu C, Xu P, Wang Y, Yu WR, Sun Q, Sun XJ, Yao M. Богатый водородом физиологический раствор защищает от острого повреждения легких, вызванного обширным ожогом на модели крысы. *J Burn Care Res.* 2011; 32: e82–91. [PubMed] [Google Scholar]
- 169. Нин И, Шан И, Хуанг Х, Чжан Дж, Дун И, Сюй В., Ли К. Ослабление продукции слизи в дыхательных путях, вызванной сигаретным дымом, у крыс обогащенным водородом физиологическим раствором. *PLoS One.* 2013; 8: e83429. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 170. Перико Н., Каттанео Д., Сайег М. Х., Ремуцци Г. Задержка функции трансплантата при трансплантации почки. *Ланцет*. 2004; 364 : 1814–27. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 171. Zhang Z, Haimovich B, Kwon YS, Lu T, Fyfe-Kirschner B, Olweny EO. Односторонняя частичная нефрэктомия с теплой ишемией приводит к сверхэкспрессии фактора 1-альфа, индуцируемого острой гипоксией (HIF-1альфа) и толл-подобного рецептора 4 (TLR4), на модели свиней. *PLoS One*. 2016; 11: e0154708. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 172. Йунг К.К., Ричир М., Ханрат П., Тирлинк Т., Компановска-Езерска Э., Мустерс Р.Дж., ван Леувен П.А., Висселинк В., Тангелдер Г.Дж. Пережимание инфраренального отдела аорты после ишемии почек усугубляет острую почечную недостаточность. *Eur J Clin Invest.* 2011; 41: 605–15. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 173. Сунь Л., Дутта Р.К., Се П, Канвар Ю.С. Сверхэкспрессия мио-инозитолоксигеназы усиливает образование активных форм кислорода и усугубляет последующее повреждение клеток. Окружающая среда с высоким содержанием глюкозы: новый механизм, имеющий отношение к патогенезу диабетической нефропатии. J Biol Chem. 2016; 291: 5688–707. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar] Отзыв отозван
- 174. да Силва Кристино Кордейро В., де Бем Г.Ф., да Коста, Калифорния, Сантос И.Б., де Карвалью Л.С., Огнибене Д.Т., да Роча А.П., де Карвалью Дж.Дж., де Моура Р.С., Резенде А.С. Euterpe oleracea Mart. экстракт семян защищает от повреждения почек у крыс с диабетом и спонтанной гипертонией: роль воспаления и окислительного стресса. *Eur J Nutr.* 2017 г. [<u>PubMed</u>]
- 175. Ван Ф, Ю Г, Лю С.Ю., Ли Дж.Б., Ван Дж.Ф., Бо Л.Л., Цянь Л.Р., Сунь ХЈ, Дэн ХМ. Богатый водородом физиологический раствор защищает от ишемии / реперфузии почек у крыс. *J Surg Res.* 2011; 167 : e339—44. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 176. Li J, Hong Z, Liu H, Zhou J, Cui L, Yuan S, Chu X, Yu P. Богатый водородом физиологический раствор способствует восстановлению функции почек у крыс после ишемии / реперфузионного повреждения с помощью антиапоптозных и анти- воспаление. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 106. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 177. Абэ Т., Ли ХК, Ядзава К., Хатаяма Н., Се Л., Сато Б., Какута Ю., Цутахара К., Окуми М., Цуда Х., Каймори Д. Ю., Исака И., Натори М. и др. Обогащенный водородом раствор Университета Висконсина ослабляет почечную холодовую ишемию-реперфузию. *Трансплантация*. 2012; 94: 14–21. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 178. Cardinal JS, Zhan J, Wang Y, Sugimoto R, Tsung A, McCurry KR, Billiar TR, Nakao A. Пероральная водородная вода предотвращает хроническую нефропатию аллотрансплантата у крыс. *Kidney Int.* 2010; 77 : 101—
 9. [PubMed] [Google Scholar]
- 179. Ли Ф.Й., Чжу С.Х., Ван З.П., Ван Х., Чжао Ю., Чен Г.П. Потребление воды, богатой водородом, защищает от нефротоксичности, вызванной нитрилотриацетатом железа, и от раннего развития опухолей у крыс. *Food Chem Toxicol.* 2013; 61 : 248–54. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 180. Катакура М., Хашимото М., Танабе Ю., Шидо О. Вода, богатая водородом, ингибирует индуцированное глюкозой и альфа-, бета-дикарбонильными соединениями производство активных форм кислорода в SHR. Cg-Leprcp / NDmcr почки крысы. *Med Gas Res.* 2012; 2:18. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 181. Сюй Б., Чжан Ю.Б., Ли Цзы, Ян М.В., Ван С., Цзян Д.П. Богатый водородом физиологический раствор облегчает повреждение почек, вызванное односторонней обструкцией мочеточника у крыс. *Int Immunopharmacol*. 2013; 17: 447—52. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 182. Лю В., Донг XS, Сунь Ю.К., Лю 3. Новый протокол жидкостной реанимации: обеспечивает большую защиту от острого повреждения почек во время септического шока у крыс. *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7: 919—26. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]
- 183. Shi Q, Liao KS, Zhao KL, Wang WX, Zuo T, Deng WH, Chen C, Yu J, Guo WY, He XB, Abliz A, Wang P, Zhao L. Тяжелый острый панкреатит, индуцированный таурохолатом натрия, путем ингибирования пути АФК и NF-kappaB. *Медиаторы Inflamm*. 2015: 685043. 2015. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 184. Гуо С.Х., Фанг Ц., Ю К.Г., Цзинь Ю.Ю., Ван ХG, Ху XL, Хан СМ. Влияние богатого водородом физиологического раствора на раннее острое повреждение почек у сильно обожженных крыс путем подавления индуцированного окислительным стрессом апоптоза и воспаления. *J Transl Med.* 2015; 13:
- 183. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]
- 185. Мацумото С., Уэда Т., Какизаки Х. Эффект от добавления воды, богатой водородом, у пациентов с интерстициальным циститом / синдромом болезненного мочевого пузыря. *Урология*. 2013; 81 : 226—30. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 186. Мейстрих М.Л., Финч М.В., Хантер Н., Милас Л. Цитотоксические эффекты WR-2721 на тестикулярные клетки мышей. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984; 10 : 1551–4. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 187. Colpi GM, Contalbi GF, Nerva F, Sagone P, Piediferro G. Функция яичек после химиолучевой терапии. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 113 (Дополнение 1): S2–6. [PubMed] [Google Scholar]
- 188. Chuai Y, Shen J, Qian L, Wang Y, Huang Y, Gao F, Cui J, Ni J, Zhao L, Liu S, Sun X, Li B, Cai J. Богатый водородом физиологический раствор защищает сперматогенез и гематопоэз в облученных мышей BALB / с. *Med Sci Monit.* 2012; 18: BR89–94. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 189. Chuai Y, Gao F, Li B, Zhao L, Qian L, Cao F, Wang L, Sun X, Cui J, Cai J. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет вызванную излучением потерю мужских половых клеток у мышей за счет уменьшения гидроксильных радикалов. . *Biochem J.* 2012; 442 : 49–56. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 190. Jiang Z, Xu B, Yang M, Li Z, Zhang Y, Jiang D. Защита с помощью водорода от индуцированного гамма-лучами повреждения яичек у крыс. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013; 112 : 186–91. [PubMed] [Google Scholar]
- 191. Jiang D, Wu D, Zhang Y, Xu B, Sun X, Li Z. Защитные эффекты насыщенного водородом физиологического раствора на экспериментальное повреждение яичек при ишемии-реперфузии у крыс. *J Urol.* 2012; 187 : 2249—53. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 192. Ge L, Wei LH, Du CQ, Song GH, Xue YZ, Shi HS, Yang M, Yin XX, Li RT, Wang XE, Wang Z, Song WG. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет повреждение яичек, вызванное гемисекцией спинного мозга у крыс. *Oncotarget*. 2017; 8: 42314—
- 42331. https://doi.org/10.18632/oncotarget.15876 . [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 193. Li S, Lu D, Zhang Y. Длительное лечение богатым водородом физиологическим раствором снижает окислительный стресс яичек, вызванный никотином у мышей. *J Assist Reprod Genet*. 2014; 31: 109—14. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 194. Fan M, Xu X, He X, Chen L, Qian L, Liu J, Qing J, Chao Z, Sun X. Защитные эффекты обогащенного водородом физиологического раствора против эректильной дисфункции на модели крыс с диабетом, индуцированным стрептозотоцином. *J Urol.* 2013; 190 : 350–6. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 195. Ян X, Го Л., Сунь X, Чен X, Тонг X. Защитные эффекты богатого водородом физиологического раствора в модели крыс с преэклампсией. *Плацента*. 2011; 32 : 681–6. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 196. Meng X, Chen H, Wang G, Yu Y, Xie K. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет вызванное химиотерапией повреждение яичников посредством регуляции окислительного стресса. *Exp Ther Med.* 2015; 10: 2277—82. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 197. Хьюз В.Ф. Количественное определение ишемического повреждения сетчатки глаза крысы. *Exp Eye Res.* 1991; 53: 573–82. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 198. Лю Х., Хуа Н., Се К., Чжао Т., Ю. Ю. Богатый водородом физиологический раствор снижает гибель клеток за счет ингибирования окислительного стресса ДНК и сверхактивации поли (АДФ-рибоза) полимеразы-1 при ишемическом реперфузионном повреждении сетчатки. *Мол Мед Реп.* 2015; 12: 2495—
- 502. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]

- 199. Wang R, Wu J, Chen Z, Xia F, Sun Q, Liu L. Посткондиционирование вдыхаемым водородом способствует выживанию ганглиозных клеток сетчатки в модели ишемии / реперфузии сетчатки на крысах. *Brain Res.* 2016: 82–90. 1632. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 200. Чжан Цюй, Тао Й, Чжан З.М. Богатый водородом физиологический раствор неэффективен при ретинопатии, вызванной кислородом. *Life Sci.* 2016; 153 : 17–22. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 201. Wei L, Ge L, Qin S, Shi Y, Du C, Du H, Liu L, Yu Y, Sun X. Богатый водородом физиологический раствор защищает сетчатку морской свинки от вызванного глутаматом эксайтотоксического повреждения. *Exp Eye Res.* 2012; 94: 117–27. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 202. Sun JC, Xu T, Zuo Q, Wang RB, Qi AQ, Cao WL, Sun AJ, Sun XJ, Xu J. Богатый водородом физиологический раствор способствует выживанию ганглиозных клеток сетчатки в модели раздавливания зрительного нерва на крысах. *PLoS One*. 2014; 9: e99299. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 203. Chen T, Tao Y, Yan W, Yang G, Chen X, Cao R, Zhang L, Xue J, Zhang Z. Защитные эффекты богатого водородом физиологического раствора против вызванной N-метил-N-нитрозомочевиной дегенерации фоторецепторов. *Exp Eye Res.* 2016; 148: 65–73. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 204. Киккава Ю.С., Накагава Т., Танигучи М., Ито Дж. Водород защищает слуховые волосковые клетки от свободных радикалов, индуцированных цисплатином. *Neurosci Lett.* 2014; 579 : 125–9. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 205. Таура А., Киккава Ю.С., Накагава Т., Ито Дж. Водород защищает вестибулярные волосковые клетки от свободных радикалов. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2010: 95–100. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 206. Лин И, Кашио А., Сакамото Т., Судзукава К., Какиги А., Ямасоба Т. Водород в питьевой воде снижает вызванную шумом потерю слуха у морских свинок. *Neurosci Lett.* 2011; 487 : 12–6. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 207. Chen L, Yu N, Lu Y, Wu L, Chen D, Guo W, Zhao L, Liu M, Yang S, Sun X, Zhai S. Насыщенный водородом физиологический раствор защищает от интенсивной потери слуха, вызванной узкополосным шумом, в Гвинее. свиней за счет антиоксидантного действия. *PLoS One.* 2014; 9:
- e100774. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]

- 208. Куриока Т., Мацунобу Т., Сато Ю., Нива К., Шиотани А. Терапия с вдыханием водородного газа для предотвращения потери слуха, вызванной шумом, за счет уменьшения количества активных форм кислорода. *Neurosci Res.* 2014; 89: 69–74. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 209. Yu S, Zhao C, Che N, Jing L, Ge R. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет активацию эозинофилов в модели аллергического ринита на морских свинках за счет снижения окислительного стресса. *J Inflamm* (Лондон) 2017; 14: 1. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 210. Мэй К., Чжао С., Цянь Л., Ли Б., Ни Дж., Цай Дж. Водород защищает крыс от дерматита, вызванного местной радиацией. *J Dermatolog Treat*. 2014; 25: 182–8. [PubMed] [Google Scholar]
- 211. Guo Z, Zhou B, Li W, Sun X, Luo D. Богатый водородом физиологический раствор защищает крыс от поражения ультрафиолетовым излучением B. *J Biomed Res.* 2012; 26: 365—71. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 212. Шин М.Х., Пак Р., Нодзима Х., Ким Х. К., Ким Ю. К., Чанг Дж. Х. Атомарный водород, окруженный молекулами воды, Н (H2O) m, модулирует базальную и УФ-индуцированную экспрессию генов в коже человека *in vivo* . *PLoS One*. 2013; 8 : e61696. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 213. Оно Х., Нисидзима Й., Адачи Н., Сакамото М., Кудо Й, Накадзава Дж., Канеко К., Накао А. Лечение острых эритиматозных кожных заболеваний водородом (Н2). Отчет о 4 пациентах с данными о безопасности и неконтролируемое технико-экономическое обоснование с измерением концентрации Н2 на двух добровольцах. *Med Gas Res.* 2012; 2:14. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 214. Чжао Л., Ван Ю.Б., Цинь С.Р., Ма ХМ, Сунь ХЈ, Ван М.Л., Чжун Р.Г. Защитный эффект богатого водородом физиологического раствора на ишемическое / реперфузионное повреждение кожного лоскута крысы. *J Zhejiang Univ Sci В.* 2013; 14: 382–91. [Бесплатная статья РМС] [PubMed] [Google Scholar]
- 215. Liu YQ, Liu YF, Ma XM, Xiao YD, Wang YB, Zhang MZ, Cheng AX, Wang TT, Li JL, Zhao PX, Xie F, Zhang X. регулируя соотношение Bax / Bcl-2 и путь ASK-1 / JNK. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015; 68: e147–56. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 216. Ishibashi T, Ichikawa M, Sato B, Shibata S, Hara Y, Naritomi Y, Okazaki K, Nakashima Y, Iwamoto Y, Koyanagi S, Hara H, Nagao T. Улучшение артрита, связанного с псориазом, и поражений кожи путем лечения с помощью молекулярный водород: отчет о трех случаях. *Мол Мед Pen.* 2015; 12: 2757–64. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 217. Ма H, Chen H, Dong A, Wang Y, Bian Y, Xie K. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет гипералгезию и снижает содержание цитокинов у крыс с постгерпетической невралгией посредством активации аутофагии. [Статья на китайском языке] *Си Бао Ю Фен Цзи Миан И Сюэ За Чжи*. 2017; 33: 155–8. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 218. Ханаока Т., Камимура Н., Йокота Т., Такай С., Охта С. Молекулярный водород защищает хондроциты от окислительного стресса и косвенно изменяет экспрессию генов за счет снижения пероксинитрита, полученного из оксида азота. *Med Gas Res.* 2011; 1:18. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 219. Ishibashi T, Sato B, Shibata S, Sakai T., Hara Y, Naritomi Y, Koyanagi S, Hara H, Nagao T. Терапевтическая эффективность вливания молекулярного водорода в физиологическом растворе при ревматоидном артрите: рандомизированное двойное слепое плацебо-исследование. контролируемое пилотное исследование. *Int Immunopharmacol.* 2014; 21: 468–73. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 220. Сунь Й., Шуанг Ф., Чен Д.М., Чжоу РБ. Обработка молекулы водорода снижает окислительный стресс и снижает потерю костной массы, вызванную моделируемой микрогравитацией у крыс. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 969–78. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 221. Касуяма К., Томофудзи Т., Экуни Д., Тамаки Н., Адзума Т., Ирие К., Эндо Ю., Морита М. Экспериментальный пародонтит с водородными источниками излучения воды на модели крысы. *J. Clin Periodontol.* 2011; 38: 1085—90. [PubMed] [Google Scholar]
- 222. Йонеда Т., Томофудзи Т., Кунитомо М., Экуни Д., Ирие К., Азума Т., Мачида Т., Мияи Х., Фуджимори К., Морита М. Профилактические эффекты питья богатой водородом воды на окислительный стресс десен и резорбцию альвеолярных костей у крыс. Соблюдайте диету с высоким содержанием жиров. *Питательные вещества*. 2017: 9. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 223. Сяо Л., Мива Н. Вода, богатая водородом, обеспечивает цитопротекцию от повреждения фибробластами десен человека, вызванного окислительным стрессом, в культуре или эквивалентах трехмерных тканей, а также способствует заживлению ран, вместе с очисткой от АФК и уменьшением глутатиона. *Hum Cell*. 2016 г. [<u>PubMed</u>]

- 224. Li J, Ge Z, Fan L, Wang K. Защитные эффекты молекулярного водорода на стероид-индуцированный остеонекроз у кроликов посредством снижения окислительного стресса и апоптоза. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017; 18: 58. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 225. Хуан С.Л., Цзяо Дж., Ян Х.В. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет стероид-ассоциированный некроз головки бедренной кости за счет ингибирования окислительного стресса на модели кролика. *Exp Ther Med.* 2016; 11:177–82. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 226. Цянь Л., Мей К., Шен Дж., Цай Дж. Введение богатого водородом физиологического раствора защищает мышей от смертельной трансплантации трансплантата против хозяина (aGVHD) . 2013; 95: 658–62. [PubMed] [Google Scholar]
- 227. Yuan L, Chen X, Qian L, Shen J, Cai J. Введение богатого водородом физиологического раствора мышам с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 749—54. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 228. Xie K, Fu W, Xing W, Li A, Chen H, Han H, Yu Y, Wang G. Комбинированная терапия с молекулярным водородом и гипероксией на мышиной модели полимикробного сепсиса. *Шок*. 2012; 38: 656–63. [PubMed] [Google Scholar]
- 229. Ли Г.М., Цзи М.Х., Сунь ХЈ, Цзэн К.Т., Тиан М., Фань ҮХ, Ли В.Й., Ли Н, Ян Дж.Дж. Влияние обогащенного водородом физиологического раствора на полимикробный сепсис. *J Surg Res.* 2013; 181: 279—86. [PubMed] [Google Scholar]
- 230. Zhou J, Chen Y, Huang GQ, Li J, Wu GM, Liu L, Bai YP, Wang J. Богатый водородом физиологический раствор обращает вспять окислительный стресс, когнитивные нарушения и смертность у крыс, перенесших сепсис путем перевязки слепой кишки и пункции. *J Surg Res.* 2012; 178: 390–400. [PubMed] [Google Scholar]
- 231. Xie K, Liu L, Yu Y, Wang G. Газообразный водород представляет собой многообещающую терапевтическую стратегию при сепсисе. *Biomed Res Int.* 2014: 807635. 2014. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 232. Zhao S, Mei K, Qian L, Yang Y, Liu W, Huang Y, Zhang C, Sun X, Liu C, Li B, Gao F, Cai J, Ni J. Терапевтические эффекты раствора, богатого водородом, на апластику. анемия *in vivo* . *Cell Physiol Biochem*. 2013; 32 : 549–60. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 233. Ostojic SM. Подщелачивание сыворотки и насыщенная водородом вода у здоровых мужчин. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87 : 501–2. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 234. Ostojic SM, Stojanovic MD. Богатая водородом вода влияет на щелочность крови у физически активных мужчин. *Res Sports Med.* 2014; 22 : 49–60. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 235. Такеучи С., Вада К., Нагатани К., Осада Х., Отани Н., Наваширо Х. Водород может ингибировать индуцированную коллагеном агрегацию тромбоцитов: исследования *ex vivo* и in *vivo* . *Intern Med.* 2012; 51 : 1309—13. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 236. Цубон X, Ханафуса М., Эндо М., Манабе Н., Хирага А., Омура X., Аида X. Влияние упражнений на беговой дорожке и потребления богатой водородом воды на окислительные и антиоксидантные метаболиты в сыворотке крови чистокровных лошадей. *J Equine Sci.* 2013; 24: 1–8. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 237. Ито М., Иби Т., Сахаши К., Итихара М., Оно К. Открытое испытание и рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное испытание воды, обогащенной водородом, для лечения митохондриальных и воспалительных миопатий. *Med Gas Res.* 2011; 1 : 24. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 238. Хасегава С., Ито М., Фуками М., Хашимото М., Хираяма М., Оно К. Молекулярный водород облегчает двигательный дефицит и дегенерацию мышц у мышей MDX. *Redox Rep.2017*; 22: 26—34. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 239. Аоки К., Накао А., Адачи Т., Мацуи Ю., Миякава С. Пилотное исследование: Влияние питья богатой водородом воды на мышечную усталость, вызванную интенсивными упражнениями у профессиональных спортсменов. *Med Gas Res.* 2012; 2:12. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 240. Huang T, Wang W, Tu C, Yang Z, Bramwell D, Sun X. Богатый водородом физиологический раствор ослабляет ишемическое реперфузионное повреждение скелетных мышц. *J Surg Res.* 2015; 194: 471—80. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 241. Zhang Y, Sun Q, He B, Xiao J, Wang Z, Sun X. Противовоспалительный эффект богатого водородом физиологического раствора на крысиной модели региональной ишемии и реперфузии миокарда. *Int J Cardiol.* 2011; 148 : 91–5. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

- 242. Gunther S, Ruhe C, Derikito MG, Bose G, Sauer H, Wartenberg M. Полифенолы предотвращают отщепление клеток от сфероидов рака молочной железы мышей и ингибируют инвазию раковых клеток в конфронтационные культуры, полученные из эмбриональных стволовых клеток. *Cancer Lett.* 2007; 250 : 25–35. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 243. Маулик Н., Дас Д.К. Редокс-сигнализация в сосудистом ангиогенезе. Free Radic Biol Med. 2002; 33: 1047–60. [PubMed] [Google Scholar]
- 244. Нонака Й., Ивагаки Х., Кимура Т., Фучимото С., Орита К. Влияние реактивных кислородных промежуточных соединений на инвазивную способность опухолевых клеток и метастазирование в печень у мышей *in vitro* . *Int J Cancer.* 1993; 54:983–6. [PubMed] [Google Scholar]
- 245. Сайто Й., Йошимура Й., Накано К., Мива Н. Гидрорастворенная вода с добавлением наноколлоидов платины подавляет рост клеток карциномы языка человека, предпочтительно, чем нормальные клетки. *Exp Oncol.* 2009; 31 : 156–62. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 246. Zhao L, Zhou C, Zhang J, Gao F, Li B, Chuai Y, Liu C, Cai J. Водород защищает мышей от радиационноиндуцированной лимфомы тимуса у мышей BALB / с. *Int J Biol Sci*. 2011; 7: 297— 300. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 247. Китамура А., Кобаяши С., Мацусита Т., Фудзинава Х., Мурасе К. Экспериментальная проверка защитного действия воды, богатой водородом, против индуцированной цисплатином нефротоксичности у крыс с использованием динамической КТ с контрастированием. *Br J Radiol*. 2010; 83:509—
- 14. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]
- 248. Китайская сеть водородно-молекулярной промышленности.
- 249. Кристл С.У., Мургатройд П.Р., Гибсон Г.Р., Каммингс Дж. Х. Производство, метаболизм и выведение водорода в толстом кишечнике. *Гастроэнтерология*. 1992; 102 : 1269–77. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 250. Strocchi A, Levitt MD. Поддержание баланса H2 в кишечнике: заслуга бактерий толстой кишки. *Гастроэнтерология*. 1992; 102: 1424–6. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]
- 251. Стивен А.М., Хаддад А.С., Филлипс С.Ф. Прохождение углеводов в толстую кишку. Прямые измерения на людях. *Гастроэнтерология*. 1983; 85 : 589. [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]

252. Оно К., Ито М., Итихара М. Молекулярный водород как новый лечебный газ для лечения нейродегенеративных и других заболеваний. *Oxid Med Cell Longev.* 2012: 353152. 2012. [<u>Бесплатная статья PMC</u>] [<u>PubMed</u>] [<u>Google Scholar</u>]