Перспективная новая терапия газообразным водородом в медицине неотложной помощи и реанимации

Сано Мотоаки , [1] Масару Сузуки , [1] Коичиро Хомма , [1] Кей Хаясида , [1] Томоёси Тамура , [1] Тадаси Мацуока , [1] Ёсинори Кацумата , [1] Шуко Онуки , [1] И Дзюнити Сасаки [1]

Введение

Об эффективности молекулярного водорода (газообразного водорода) для профилактики и лечения различных заболеваний сообщалось в многочисленных доклинических и клинических исследованиях, и многочисленные эффекты водорода привлекают внимание.

Исследования молекулярного водорода были в первую очередь начаты в Японии, и они достигли впечатляющих результатов без заметных побочных реакций. Мы создали Центр молекулярной водородной медицины для содействия доклиническим и клиническим исследованиям медицинского использования газообразного водорода в рамках сотрудничества между промышленностью и университетом и для получения разрешения регулирующих органов на использование газообразного водорода и медицинских устройств на водороде (http: //www.karc.keio .ac.jp / center / center-55.html). Исследования, проведенные Центром, позволили предположить возможные терапевтические эффекты газообразного водорода в отношении различных аспектов медицины неотложной помощи и реанимации и сыграли стратегическую роль в новаторских исследованиях по использованию водорода в медицине.

Ежедневно кишечная флора производит до 12 л газообразного водорода, но молекулярные механизмы, лежащие в основе воздействия газообразного водорода при очень низких концентрациях (1–4%), полностью не выяснены. Первоначально внимание было сосредоточено на его способности устранять активные формы кислорода. Поэтому был проведен ряд экспериментов для проверки профилактического действия газообразного водорода на ишемию-реперфузионное повреждение. Мы также начали с клинических исследований и исследований на животных, чтобы проверить терапевтический эффект газообразного водорода на ишемию-реперфузионное повреждение миокарда. Избыточное производство активных форм кислорода (АФК), в основном в митохондриях, играет ключевую роль в повреждении клеток, связанном с ишемией-реперфузионным повреждением, но устранение АФК обычными антиоксидантами менее эффективно. Этот кажущийся парадокс объясняется двойственной природой АФК. Разрушающие АФК, такие как гидроксильные радикалы, являются сильными окислителями, которые вызывают повреждение тканей, тогда как полезные вещества, такие как супероксид и перекись водорода, усиливают эндогенные антиоксидантные механизмы через пути передачи сигнала. Мощный антиоксидант, такой как витамин C, без разбора устраняет как разрушительные, так и полезные АФК, таким образом не подавляя возникновение или прогрессирование состояний, связанных с окислительным стрессом. Газообразный водород является слабым восстановителем, и его окислительно-восстановительная реакция происходит только с сильным окислителем, который вызывает повреждение тканей. Мощный антиоксидант, такой как витамин C, без разбора устраняет как разрушительные, так и полезные АФК, таким образом не подавляя возникновение или прогрессирование состояний, связанных с окислительным стрессом. Газообразный водород является слабым восстановителем, и его окислительно-восстановительная реакция происходит только с сильным окислителем, который вызывает повреждение тканей. Мощный антиоксидант, такой как витамин C, без разбора устраняет как разрушительные, так и полезные АФК, таким образом не подавляя возникновение или прогрессирование состояний, связанных с окислительным стрессом. Газообразный водород является слабым восстановителем, и его окислительно-восстановительная реакция происходит только с сильным окислителем, который вызывает повреждение тканей.[1] Из-за своего низкого молекулярного веса водород может легко диффундировать через клеточные мембраны, быстро достигая митохондрий, где генерируются АФК, или ядра, где хранится генетическая информация, и может защитить эти органеллы от окислительного повреждения. Однако по мере продвижения исследований были задокументированы многие биологические эффекты

газообразного водорода, которые нельзя объяснить простым удалением ROS на основе его собственного восстанавливающего эффекта. Например, при синдроме остановки сердца и легких, хотя считается, что ROS наиболее сильно вовлечены в патологию в то время, когда достигается восстановление спонтанного кровообращения (ROSC), улучшение прогноза церебральной функции с помощью ингаляционной терапии газообразным водородом достигается, даже если Введение газообразного водорода начинается через определенное время после ROSC. Более того, Вдыхание газообразного водорода придает устойчивость к гемодинамической нестабильности, вызванной массивным кровотечением. Хотя это расплывчатое представление, похоже, что, когда газообразный водород вводится в условиях, когда гомеостаз нарушен, он работает в сложных сетях и восстанавливает гомеостаз. Эндогенные физиологически активные газы, такие как оксид азота и оксид углерода, связываются с гемом, а газообразный водород - нет. Здесь сложно найти целевые молекулы газообразного водорода. В настоящее время механизм действия неизвестен, подтверждены только разносторонние терапевтические эффекты. Эндогенные физиологически активные газы, такие как оксид азота и оксид углерода, связываются с гемом, а газообразный водород - нет. Здесь сложно найти целевые молекулы газообразного водорода. В настоящее время механизм действия неизвестен, подтверждены только разносторонние терапевтические эффекты. Эндогенные физиологически активные газы, такие как оксид азота и оксид углерода, связываются с гемом, а газообразный водород - нет. Здесь сложно найти целевые молекулы газообразного водорода. В настоящее время механизм действия неизвестен, подтверждены только разносторонние терапевтические эффекты.

В этой обзорной статье мы представим основные и клинические исследования, связанные с медициной неотложной помощи и реанимации, которые мы провели до сих пор.

Свойства газообразного водорода

Среди различных методов введения газообразного водорода мы выбрали ингаляцию, поскольку она позволяет контролировать дозу водорода. Газообразный водород воспламеняется и воспламеняется в диапазоне 4,0–75,0 об.% (Далее обозначается как%) в воздухе при комнатной температуре (также известный как предел взрываемости). Предел взрываемости водорода в кислороде составляет от 4,0 до 94,0%. Вероятность самовоспламенения газообразного водорода ниже, поскольку температура воспламенения у него выше (527 ° C), чем у бензина (500 ° C). Газообразный водород с концентрацией менее 4,0%, используемый для фундаментальных и клинических исследований, не воспламеняется, и отсутствует риск возгорания или взрыва. Когда водород выделяется в воздух, он рассеивается, и риск возгорания отсутствует при условии, что исходная концентрация газообразного водорода ниже предела взрываемости.

Клинические данные

Острый инфаркт миокарда

Наиболее эффективной терапией острого инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST является быстрая реперфузия виновного сосуда для минимизации размера инфаркта. Парадоксально, но реперфузия сама по себе увеличивает размер инфаркта из-за реперфузионного повреждения. Таким образом, окончательный размер инфаркта после инфаркта миокарда определяется сочетанием ишемического повреждения миокарда и вторичного повреждения миокарда, связанного с реперфузией (т.е. ишемическое-реперфузионное повреждение).

Усилия по уменьшению размера инфаркта имеют решающее значение для предотвращения опасного ремоделирования левого желудочка и / или развития сердечной недостаточности. Поскольку кардиомиоциты не могут регенерироваться, трансплантация сердца или трансплантация клеток (регенеративная медицина) - единственные методы лечения, которые могут заменить потерянные клетки после инфаркта миокарда. Однако размер инфаркта может быть минимизирован, если реперфузия проводится в подходящее время и подавляется ишемия-реперфузионное повреждение.

Уровни водорода в крови и тканях достигают насыщения в течение 2 или 3 минут после начала вдыхания газообразного водорода. Уровень газообразного водорода в крови достигает 16 мкмоль / л после вдыхания 2% газообразного водорода. На насыщение артериальной крови кислородом не влияет, потому что газообразный водород не связывается с гемоглобином, а артериальное давление и частота пульса также не меняются в условиях устойчивого состояния. После прекращения ингаляции уровень газообразного водорода в крови быстро снижается, поскольку он выводится из легких. [2]

Мы провели эксперименты на крысах [2] и собаках [3] с профессором Шигео Охта из Медицинской школы Ниппон (Токио, Япония) и доктором Масафуми Китакадзе из Национального центра церебральных и сердечно-сосудистых заболеваний (Осака, Япония), которые подтвердили, что вдыхание 1–4% газообразного водорода облегчает повреждение тканей и уменьшает инфаркт размер. Клиническое исследование, инициированное исследователем, для оценки безопасности и эффективности вдыхаемого газообразного водорода для предотвращения реперфузионного повреждения у пациентов с острым инфарктом миокарда, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, было начато в университетской больнице Кейо (Токио, Япония) в декабре 2011 г. (Реестр клинических исследований UMIN). номер: UMIN000006825). Газовые баллоны высокого давления были заполнены смесью водорода (1,3%), кислорода и азота, которую пациенты вдыхали напрямую. Было обнаружено, что вдыхание газообразного водорода не уменьшало размер инфаркта во время острой фазы инфаркта миокарда.[4] Это свидетельствует о том, что вдыхание газообразного водорода во время острой фазы инфаркта миокарда подавляет неблагоприятное ремоделирование левого желудочка через 6 месяцев после инфаркта.

Остановка сердца вне больницы

Министерство внутренних дел и коммуникаций и Агентство по борьбе с пожарами и стихийными бедствиями Японии сообщили, что остановка сердца вне больницы затрагивает 100 000 человек ежегодно, в том числе 60 000 человек с остановкой сердца. Среди них 20 тысяч арестованных. Даже у этих 20 000 пациентов с наиболее благоприятным прогнозом среди всех пациентов с остановкой сердца вне больницы показатель выживаемости составляет 8%, и только 4% достигают социальной реабилитации. Хотя выживаемость несколько улучшилась благодаря более широким знаниям о сердечно-легочной реанимации и использованию гипотермии, серьезные последствия, связанные с повреждением головного мозга, обычны, даже если реанимация прошла успешно, и у пациента очень мало шансов вернуться к работе.

В 2012 году мы создали модель на крысах с реанимационной остановкой сердца, в которой сердечно-легочная реанимация проводилась путем сжатия грудной клетки и вентиляции 98% кислородом после остановки в течение 5 минут из-за фибрилляции желудочков (ФЖ), вызванной подачей высокочастотного электрического тока. к грудной стенке. После сердечно-легочной реанимации крысы были разделены на контрольную группу с целевой температурой 37 ° C, группу гипотермии с целевой температурой 33 ° C, группу газообразного водорода с целевой температурой 37 ° C плюс 2% ингаляции. газообразный водород и комбинированная группа гипотермии / водорода с целевой температурой 33 ° C плюс вдыхание 2% газообразного водорода. Выживаемость через 72 часа после ROSC составляла только 30% в контрольной группе, тогда как она увеличивалась до 70% в группе гипотермии и группе газообразного водорода. и был даже выше - 80% в объединенной группе. Неврологический исход (оцениваемый по шкале неврологического дефицита) через 72 часа после возобновления кровообращения был лучше в группе гипотермии и группе газообразного водорода по сравнению с контрольной группой.[5]

Тем не менее этот предварительный эксперимент выявил некоторые проблемы, требующие решения. Во-первых, вдыхание газообразного водорода улучшило неврологический прогноз с точки зрения неврологического дефицита через 24 часа после ROSC, но церебропротекторный эффект вдыхания газообразного водорода также нуждался в проверке на гистопатологическом уровне. Учитывая, что отсроченная гибель нейронов обычно развивается через несколько дней или даже недель после ROSC, потребовались экспериментальные условия, которые позволили бы выжить подопытным животным в течение 7 дней или дольше после реанимации. Во-вторых, как ингаляция газообразного водорода, так и гипотермия были начаты во время сердечно-легочной реанимации, но пациент с ROSC, скорее всего, получит ингаляцию водорода и / или гипотермию только после помещения в отделение

интенсивной терапии. Следовательно, необходимо было проверить, была ли ингаляция газообразного водорода все еще эффективной через некоторое время после ROSC или была эффективна только в том случае, если она была сделана во время ROSC, когда продукция ROS, вызывающая ишемию-реперфузионное повреждение, повышается. В-третьих, вдыхание кислорода в высоких концентрациях приносит больше вреда, чем пользы, поскольку кислородное отравление приводит к повреждению клеток и тканей АФК, но смешивание водорода с вдыхаемым кислородом может предотвратить такое повреждение. Соответственно, улучшение, наблюдаемое при вдыхании газообразного водорода в сочетании с 98% -ным кислородом, могло быть просто нейтрализацией вредного воздействия такой высокой концентрации кислорода. вдыхание кислорода в высоких концентрациях приносит больше вреда, чем пользы, поскольку кислородное отравление приводит к повреждению клеток и тканей АФК, но смешивание водорода с вдыхаемым кислородом может предотвратить такое повреждение. Соответственно, улучшение, наблюдаемое при вдыхании газообразного водорода в сочетании с 98% -ным кислородом, могло быть просто нейтрализацией вредного воздействия такой высокой концентрации кислорода. вдыхание кислорода в высоких концентрациях приносит больше вреда, чем пользы, поскольку кислородное отравление приводит к повреждению клеток и тканей АФК, но смешивание водорода с вдыхаемым кислородом может предотвратить такое повреждение. Соответственно, улучшение, наблюдаемое при вдыхании газообразного водорода в сочетании с 98% -ным кислородом, могло быть просто нейтрализацией вредного воздействия такой высокой концентрации кислорода.

Поэтому мы изменили экспериментальный протокол реанимации, чтобы решить эти проблемы. У крыс продолжительность остановки сердца из-за VF, вызванного высокочастотным электрическим током, была увеличена до 6 минут, а 100% -ная ингаляция кислорода была ограничена 5 минутами после ROSC с последующей ингаляцией 26% кислорода. Крысы были разделены на контрольную группу (целевая температура 37 ° C), группу гипотермии (целевая температура 33 ° C), группу ингаляции газообразного водорода 2% и группу комбинированной терапии. Интересно, что прогноз был заметно улучшен за счет ограничения вдыхания кислорода с высокой концентрацией до 5 минут после ROSC с последующим вдыханием с более низкой концентрацией, даже несмотря на то, что продолжительность остановки сердца была увеличена на 1 минуту. Было возможно выполнить гистопатологическое исследование, чтобы сравнить неврологический исход через 7 дней после ROSC. В этом эксперименте подтвержден вредный эффект длительного вдыхания кислорода в высокой концентрации. Выживаемость через 7 дней после ROSC составила 38,4% в контрольной группе, 71,4% как в группе гипотермии, так и в группе, получавшей газообразный водород, и 85,7% в группе комбинированной терапии. В контрольной группе гистопатологическое исследование через 7 дней после ROSC показало заметную дегенерацию нейронов и активацию микроглии в гиппокампе, но эти изменения были подавлены в группе гипотермии и группе газообразного водорода, с еще более заметным подавлением в комбинированной группе. Эти результаты показали, что ингаляция газообразного водорода после ROSC была так же эффективна, как и гипотермия, для улучшения неврологического прогноза у крыс с PCAS, в то время как комбинированная терапия имела аддитивный эффект.[6]

Желательно изменять уровень кислорода в зависимости от состояния пациента, сохраняя при этом постоянный уровень газообразного водорода. Когда водород подается с кислородом пациенту, который был реанимирован после остановки сердца вне больницы, газообразный водород подается через вентилятор. Поскольку газы, отличные от кислорода и воздуха, не могут быть подключены к вентилятору, газообразный водород был добавлен в линию ингаляции вентилятора, а смесь водорода и азота использовалась для безопасной подачи газообразного водорода. Когда в линию ингаляции подмешивается другой газ, дыхательный объем, отображаемый на мониторе аппарата ИВЛ, отличается от объема, отображаемого в контуре пациента. Точно так же концентрация кислорода также будет отличаться от установленной на аппарате ИВЛ. Соответственно, Был установлен монитор для точного измерения объема вентиляции и концентрации кислорода, подаваемого пациенту. После разработки устройства с этими модификациями было проведено клиническое исследование ингаляции газообразного водорода на коматозных пациентах с уровнем сознания ≤8 баллов по шкале Глазго Коме и систолическим артериальным давлением ≥90 мм рт. пациенты с внебольничной остановкой сердечно-сосудистой системы, доставленные в отделение неотложной помощи университетской больницы Кейо в 2015 году (UMIN000012381). Из пяти пациентов, включенных в исследование, один пациент с остановкой сердца вследствие сепсиса, вызванного пневмонией, умер через 3 дня после госпитализации. У этого пациента исходная электрокардиограмма показала электрическую активность без пульса, а общая продолжительность остановки сердца превышала 40 минут. У остальных четырех пациентов была кардиогенная остановка сердца с ФЖ на исходной электрокардиограмме, и продолжительность остановки составила около 20

минут. Все четыре пациента при выписке из больницы находились в амбулаторных условиях с небольшими неврологическими осложнениями. Несмотря на то, что произошло много побочных эффектов, независимый комитет по мониторингу данных пришел к выводу, что эти события соответствовали клиническому течению PCAS и ни одно из них не было связано с вдыханием газообразного водорода. Это исследование подтвердило, что вдыхание газообразного водорода может быть безопасно выполнено у пациентов с остановкой сердца вне больницы. Независимый комитет по мониторингу данных пришел к выводу, что эти события соответствовали клиническому течению PCAS и ни одно из них не было связано с вдыханием газообразного водорода. Это исследование подтвердило, что вдыхание газообразного водорода может быть безопасно выполнено у пациентов с остановкой сердца вне больницы. Независимый комитет по мониторингу данных пришел к выводу, что эти события соответствовали клиническому течению PCAS и ни одно из них не было связано с вдыханием газообразного водорода. Это исследование подтвердило, что вдыхание газообразного водорода может быть безопасно выполнено у пациентов с остановкой сердца вне больницы.[7] Впоследствии «вдыхание газообразного водорода у пациентов с PCAS» было одобрено Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии в качестве передовой медицинской помощи в ноябре 2016 года. Затем в феврале 2017 года было начато многоцентровое исследование для проверки эффективности газообразного водорода. ингаляции у пациентов с PCAS (http://www.hybrid2.org) (UMIN000019820).

Области, где в ближайшем будущем ожидается клиническое применение газообразного водорода

Острое повреждение почек, вызванное контрастированием

Хотя острое повреждение почек, индуцированное контрастированием (CIAKI), обычно является обратимым, требуется очистка крови, или у некоторых пациентов может развиться необратимая дисфункция почек, и выживаемость почек сокращается. [8] Инъекция контрастного вещества способствует секреции эндотелина, вазоконстрикторного пептида, продуцируемого эндотелиальными клетками, паренхимой почек, и в результате сужение сосудов снижает кровоток в почечной ткани и снабжение кислородом. [9]Кроме того, осмотическое давление повышается за счет инфузии контрастного вещества, что увеличивает количество NaCl, достигающего восходящей ветви петли Генле, а повышенная реабсорбция натрия ускоряет потребление кислорода почками. Это приводит к гипоксии мозгового вещества почек и повреждению паренхимы из-за ускоренного производства свободных радикалов эпителиальными клетками почечных канальцев. [10] По мере прохождения контрастного вещества по почечным канальцам оно постепенно становится высококонцентрированным, и токсичность самого агента может напрямую повредить эпителиальные клетки канальцев. [11] , [12] , [13]Неотложные исследования и лечение часто требуют использования контрастного вещества даже у пациентов с высоким риском CIAKI. Инфузия жидкости до и / или после использования контрастного вещества в настоящее время рекомендуется пациентам с факторами риска CIAKI, такими как хроническая болезнь почек, пожилой возраст и диабет. Такие препараты, как N-ацетилцистеин, предсердный натрийуретический пептид человека (hANP), аскорбиновая кислота и статины ранее считались эффективными для предотвращения CIAKI, но ни один из них не был подтвержден как полезный. Многие отчеты также отрицают эффективность очистки крови для предотвращения CIAKI. Длительная инфузия жидкости перед введением контрастного вещества в настоящее время является единственным методом, рекомендованным для профилактики CIAKI, но в экстренных случаях это невозможно.

Мы создали модель CIAKI на крысах и использовали ее для исследования профилактического эффекта от вдыхания газообразного водорода. [14]Крысы вдыхали газообразный водород перед введением контрастного вещества, и функция почек и гистология сравнивались с крысами, которые вдыхали контрольный газ. Было обнаружено, что ингаляция газообразного водорода эффективна в подавлении почечной дисфункции, вызванной контрастным веществом. Иммуноокрашивание почечных тканей на 8-OHdG, индекс окислительного стресса, выявило значительно меньшее количество 8-OHdG-положительных клеток в группе ингаляции газообразного водорода, что позволяет предположить, что подавление окислительного стресса

газообразным водородом было фактором предотвращения почечной дисфункции. Поскольку газообразный водород вдыхался только во время введения контрастного вещества, ожидается, что этот метод может быть эффективным для пациентов, нуждающихся в экстренной помощи, которым требуется контрастное изображение без времени для достаточной предварительной гидратации.

Геморрагический шок

Гемостаз и переливание крови являются стандартными мерами противодействия геморрагическому шоку, но часто невозможно выполнить переливание вовремя. Например, немедленное переливание крови невозможно, если геморрагический шок развивается из-за травмы в удаленном месте, недоступном для скорой помощи, что имеет место при многих случайных травмах. Следовательно, крайне важно стабилизировать состояние пациента и продлить выживаемость до тех пор, пока не будет проведено окончательное лечение геморрагического шока. Инфузия физиологического раствора для восполнения потерянной крови является современным средством неотложной помощи при геморрагическом шоке, но восполнение жидкости не всегда является удовлетворительным с точки зрения продления выживаемости. Недавно мы сообщили, что вдыхание газообразного водорода может улучшить и стабилизировать гемодинамику после восполнения жидкости на крысиной модели геморрагического шока.[15]

Вывод

Эффективность молекулярного водорода при различных заболеваниях доказана фундаментальными исследованиями. Когда будет подтверждена клиническая эффективность газообразного водорода и получено одобрение регулирующих органов, показания для этого лечения со временем будут расширяться. В ближайшем будущем не исключено, что газообразный водород будет поставляться пациентам в машине скорой помощи и будет доступен из стандартных настенных розеток в больнице, а также будет предоставлен для ингаляции в домашних условиях после выписки. Однако клиническая эффективность газообразного водорода должна быть подтверждена научно. Газообразный водород обладает различными физиологическими эффектами, такими как антиоксидантный эффект, противовоспалительный эффект и защитный эффект от гибели клеток, но задействованные молекулярные механизмы еще не выяснены. Одно лишь подавление свободных радикалов не может объяснить терапевтический эффект водорода. В будущем уточнение целевой молекулы должно помочь определить оптимальную дозировку газообразного водорода и способы введения газообразного водорода по различным показаниям. Особым преимуществом использования баллона для подачи газообразного водорода является мгновенная доступность высокочистого газа при стабильной концентрации, но баллоны невыгодны для продолжительной обработки. Если водород станет широко использоваться в качестве медицинского газа, необходимо также разработать генератор водорода, который быстро стабилизирует концентрацию и обеспечивает достаточную скорость потока, чтобы обеспечить длительное вдыхание газообразного водорода. Особым преимуществом использования баллона для подачи газообразного водорода является мгновенная доступность высокочистого газа при стабильной концентрации, но баллоны невыгодны для продолжительной обработки. Если водород станет широко использоваться в качестве медицинского газа, необходимо также разработать генератор водорода, который быстро стабилизирует концентрацию и обеспечивает достаточную скорость потока, чтобы обеспечить длительное вдыхание газообразного водорода. Особым преимуществом использования баллона для подачи газообразного водорода является мгновенная доступность высокочистого газа при стабильной концентрации, но баллоны невыгодны для продолжительной обработки. Если водород станет широко использоваться в качестве медицинского газа, необходимо также разработать генератор водорода, который быстро стабилизирует концентрацию и обеспечивает достаточную скорость потока, чтобы обеспечить длительное вдыхание газообразного водорода.

Раскрытие информации

Все эксперименты на животных были одобрены Комитетом по этике экспериментов на животных Университета Кейо.

Все клинические исследования были одобрены этическим комитетом Медицинской школы университета Кейо и зарегистрированы в UMIN: Безопасность и эффективность вдыхания газа H2 во время ЧКВ у пациентов с острым инфарктом миокарда (UMIN000006825); Влияние и безопасность ингаляции водорода на исход после ишемии мозга во время лечения после остановки сердца: исследование HYBRID (пилотное исследование) (UMIN000012381); и водородная ингаляционная терапия для пациентов с синдромом после остановки сердца (фаза II, многоцентровое, проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование) (UMIN000019820).

Информированное согласие было получено от всех пациентов или их заместителя для включения в исследование.

Фундаментальные и клинические исследования финансировались за счет средств Taiyo Nippon Sanso.

Конфликт интересов: Нет.

Благодарности

Авторы благодарят Тайё Ниппон Сансо и членов Центра содействия клиническим исследованиям Университета Кейо за их поддержку как в доклинических, так и в клинических исследованиях газообразного водорода.

Примечания

Информация о финансировании

Информация о финансировании не предоставлена.

использованная литература

1. Осава И., Исикава М., Такахаши К. *и др.* Водород действует как терапевтический антиоксидант, избирательно уменьшая цитотоксические радикалы кислорода . *Nat. Med.* 2007; 13 : 688–94. [PubMed] [Google Scholar]

2. Хаясида К., Сано М., Осава И. *и др.* Вдыхание газообразного водорода уменьшает размер инфаркта в модели ишемии-реперфузии миокарда на крысах . *Биохим. Биофиз. Res. Commun.* 2008; 373 : 30–5. [PubMed] [Google Scholar]

3. Йошида А., Асанума Х., Сасаки Х. *и др.* H_2 опосредует кардиозащиту за счет вовлечения K (АТФ) каналов и переходных пор проницаемости митохондрий у собак . *Кардиоваск. Наркотики Ther.* 2012; 26 : 217–26. [PubMed] [Google Scholar]

4. Кацумата Ю., Сано Ф., Абе Т. *и др* . Влияние ингаляции газообразного водорода на неблагоприятное ремоделирование левого желудочка после чрескожного коронарного вмешательства по поводу инфаркта миокарда с повышенным ST - первое пилотное исследование на людях . *Circ. J.*2017; 81 : 940–7. [PubMed] [Google Scholar]

5. Hayashida K, Sano M, Kamimura N. *et al.* Газообразный H_2 улучшает функциональный результат после остановки сердца до степени, сравнимой с терапевтической гипотермией в модели на крысах . *Варенье. Сердце доц.* 2012; 1 : e003459. [Бесплатная статья PMC] [PubMed] [Google Scholar]

6. Хаясида К., Сано М., Камимура Н. *и др.* Вдыхание водорода во время нормоксической реанимации улучшает неврологический исход на крысиной модели остановки сердца независимо от целевого управления температурой . *Тираж* 2014 г .; 130 : 2173–80. [PubMed] [Google Scholar]

7. Тамура Т., Хаясида К., Сано М. *и др.* Возможность и безопасность ингаляции газообразного водорода при синдроме остановки сердца - первое пилотное исследование на людях . *Circ. J.* 2016; 80: 1870–3. [PubMed] [Google Scholar]

8. Стакул Ф., ван дер Молен А.Дж., Реймер П. *и др.* Нефропатия, индуцированная контрастом: обновленные рекомендации Комитета по безопасности контрастных средств ESUR . *Евро. Радиол.* 2011; 21 : 2527–41. [PubMed] [Google Scholar]

9. Хейман С.Н., Брезис М., Эпштейн Ф.Х., Спокс К., Сильва П., Розен С. Раннее гипоксическое повреждение мозгового вещества почек от радиоконтраста и индометацина . *Kidney Int.* 1991; 40 : 632–42. [PubMed] [Google Scholar]

10. Бакрис Г.Л., Ласс Н., Габер А.О., Джонс Дж., Бернетт Дж. К. мл. Снижение функции почек, вызванное радиоконтрастной средой: роль свободных радикалов кислорода . *Являюсь. J. Physiol.* 1990; 258 : F115–20. [PubMed] [Google Scholar]

11. Ито Й., Яно Т., Сендо Т. *и др.* Участие синтеза церамида *de novo* в индуцированном радиоконтрастом повреждении клеток почечных канальцев . *Kidney Int.* 2006; 69 : 288–97. [PubMed] [Google Scholar]

12. Шик С.С., Халлер С. Сравнительная цитотоксичность ионных и неионных радиоконтрастных агентов на монослоях клеток MDCK *in vitro* . *Нефрол. Набирать номер. Пересадка.* 1999; 14 : 342–7. [PubMed] [Google Scholar]

13. Peer A, Averbukh Z, Berman S, Modai D, Averbukh M, Weissgarten J. Контрастные среды усиливали апоптоз культивируемых мезангиальных, канальцевых, эпителиальных, эндотелиальных и печеночных клеток почек . *Вкладывать деньги. Радиол.* 2003; 38 : 177–82. [PubMed] [Google Scholar]

14. Хомма К., Йошида Т., Ямасита М., Хаяшида К., Хаяши М., Хори С. Вдыхание газообразного водорода полезно для предотвращения острого повреждения почек у крыс, вызванного контрастированием . *Нефрон. Exp. Нефрол.* 2014; 128 : 116–22. [PubMed] [Google Scholar]

15. Мацуока Т., Сузуки М., Сано М. *и др.* Вдыхание газообразного водорода тормозит прогрессирование до «необратимой» стадии шока после сильного кровотечения у крыс . *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83 : 469–75. [PubMed] [Google Scholar]