



УДК: 616-001.4+616.9]:546.11
DOI 10.52575/2687-0940-2021-44-4-460-470

Механизм воздействия молекулярного водорода в комплексном лечении ран мягких тканей и общей хирургической инфекции

**Андреев А.А., Лаптиёва А.Ю., Глухов А.А., Коняшин Д.А.,
Коновалов П.А., Золотухин В.О.**

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,
Россия, 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
E-mail: laptievaa@mail.ru

Аннотация. Молекулярный водород (МВ) достаточно давно известен как инертный газ, однако о его полезных свойствах стало известно только в 2007 году, когда были получены сведения о его антиоксидантных возможностях. Эффекты H_2 позволяют использовать его при комплексном лечении ран мягких тканей. В этом обзоре обсуждаются основные биологические действия, а также механизмы действия МВ при нарушениях целостности тканевых структур и септических повреждениях органов со стороны основных способностей водорода: противоапоптотических, противовоспалительных, антиоксидантных и аутофагических. Подробно описываются способы транспортировки, дозировки H_2 , а также их достоинства и недостатки в практической медицине. Рассмотрены перспективы развития его внедрения в самые различные области лечения и основные проблемы, на которые до сих пор нет ответа.

Ключевые слова: молекулярный водород, окислительный стресс, раны мягких тканей, молекулярные механизмы.

Для цитирования: Андреев А.А., Лаптиёва А.Ю., Глухов А.А., Коняшин Д.А., Коновалов П.А., Золотухин В.О. 2021. Механизм воздействия молекулярного водорода в комплексном лечении ран мягких тканей и общей хирургической инфекции. Актуальные проблемы медицины. 44 (4): 460–470. DOI: 10.52575/2687-0940-2021-44-4-460-470.

Mechanism of exposure to molecular hydrogen in complex treatment of soft tissue wounds and general surgical infection

**Alexander A. Andreev, Anastasiya Yu. Laptiyova, Alexander A. Glukhov,
Daniil A. Konyashin, Pavel A. Kononov, Vladimir O. Zolotyhin**

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko,
10 Students St., Voronezh 394036, Russia
E-mail: laptievaa@mail.ru

Abstract. Molecular hydrogen (MH) has been known for a long time as an inert gas, but its beneficial properties became known only in 2007, when information about its antioxidant capabilities was obtained. The effects of MH make it possible to use it in the complex treatment of soft tissue wounds. This review discusses the main biological actions, as well as the mechanisms of action of MH in violation of the integrity of tissue structures and septic damage to organs from the main abilities of hydrogen: anti-apoptotic, anti-inflammatory, antioxidant, and autophagic. The methods of transportation, dosage of H_2 , as well as their advantages and disadvantages in practical medicine are described in detail. The prospects for the development of its implementation in the most diverse areas of treatment and the main problems, which still have no answer, are considered.

Keywords: molecular hydrogen, oxidative stress, soft tissue wounds, molecular mechanisms.

For citation: Andreev A.A., Laptiyova A.Yu., Glukhov A.A., Konyashin D.A., Konovalov P.A., Zolotyhin V.O. 2021. Mechanism of exposure to molecular hydrogen in complex treatment of soft tissue wounds and general surgical infection. *Challenges in Modern Medicine*. 44 (4): 460–470 (in Russian). DOI: 10.52575/2687-0940-2021-44-4-460-470.

Актуальность

Частота встречаемости пациентов хирургического профиля с осложненным течением раневого процесса остается высокой и сопровождается медленным заживлением ран, септическими осложнениями, что приводит к значительному ухудшению общего состояния пациента, в тяжелых случаях может стать причиной смерти [Nicolson et al., 2016; Qiu et al., 2019]. Причинами летальных исходов являются не только инфицирование и гнойные осложнения, но и возникновение септического состояния на фоне общего ослабления иммунитета пациента [Nicolson et al., 2016; Qiu et al., 2019].

В настоящее время существует множество способов лечения сепсиса и раневого процесса [Qiu et al., 2019]. Одним из инновационных методов их лечения на сегодняшний день является применение в хирургии молекулярного водорода (МВ), что прежде всего связано с реализацией клеточных механизмов его воздействия, таких как:

- 1) противовоспалительный;
- 2) антиокислительный;
- 3) антиапоптотический;
- 4) антишоковый;
- 5) активации сигнальных путей [Qiu et al., 2019].

Однако до сих пор получено недостаточно данных, которые смогли бы достоверно объяснить его влияние на восстановление клеточного и органического гомеостаза при раневом процессе, течении фаз воспаления и регенерации, регуляцию аутофагии, а также реализацию механизмов воздействия при септических осложнениях, [Qiu et al., 2019]. В связи с этим изучение применения молекулярного водорода в лечении хирургических заболеваний остается актуальной задачей.

Водород (H_2) является самым легким, невоспламеняемым и невзрывоопасным газом, который не имеет запаха и цвета, его физико-химические свойства характеризуются гидрофобностью, способностью восстанавливать другие вещества и нейтральностью по отношению к нормальному метаболизму и окислительно-восстановительным реакциям [Li et al., 2017]. Однако следует отметить, что при патологии H_2 способствует детоксикации клеток, повышает насыщение клеток внутриклеточной и межклеточной жидкостью, укрепляет иммунную систему, активируя как клеточный, так и гуморальный иммунитет [Li et al., 2017].

Важнейшими особенностями МВ является его способность проникать через барьеры (клеточный, гематоэнцефалический, плацентарный, гематотестикулярный), а затем поступать в органоиды клетки [Xie et al., 2012; Li et al., 2017]. Основные механизмы действия H_2 преимущественно реализуются в цитоплазме клеток мозга, поджелудочной железы, легких и печени [Xie et al., 2012; Xin et al., 2017]. Активируя метаболические процессы в печени, водород предупреждает возникновение интоксикации и снижает интенсивность окислительного стресса при интоксикации, в том числе и при хирургической патологии [Xie et al., 2012; Xin et al., 2017].

Одним из важных достоинств МВ является его безопасность – он не имеет определенной дозы, которая могла бы привести к гибели организма [Xie et al., 2012].

Описанная особенность связана с его быстрой эвакуацией после поступления из организма человека (например, при пероральном потреблении воды, богатой водородом).



дом, удаление большей его части происходит уже в первые 30 минут) и особых физико-химических свойств [Li et al., 2017].

Выделяют следующие способы транспортировки водорода в организм [Li et al., 2017]:

1. Вдыхание

Терапевтическое введение МВ проводят с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ), назальной канюли и лицевых масок. При вдыхании H_2 поступает достаточно быстро, что позволяет использовать его при остром окислительном стрессе, но из-за это трудно контролировать концентрацию и дозировку. Также при таком способе доставки отсутствует влияние на артериальное давление (АД), температуру тела, показатель кислотности рН и парциальное давление кислорода (pO_2), однако происходит повышение H_2 в артериальной крови. При использовании H_2 таким методом происходит снижение когнитивных нарушений, вызванных хирургическими вмешательствами [Xin et al., 2017], уменьшение травмы трансплантата легких [Zhou et al., 2013] и снижение нарушения кожных покровов при повреждении радиацией [Li et al., 2017].

2. Потребление водородной воды (ВВ)

ВВ является более удобным, безопасным и портативным способом из-за возможности более точно контролировать дозировку и концентрацию, чем при вдыхании, однако некоторая часть все равно теряется в результате испарения с H_2 в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). H_2 может быть растворен в воде до 0,8 мМ (1,6 мг/л) при комнатной температуре и атмосферном давлении, а также пользованию не требует дополнительных приборов и устройств для доставки, что является явным преимуществом. Эффективность этого метода была доказана при лечении болезни Паркинсона [Fu et al., 2009], депрессивного поведения [Zhang et al., 2016], травм, индуцированных окислительным стрессом и радиацией [Zhang et al., 2016].

3. Инъекционный метод введения растворов солей, насыщенных H_2

Такой способ является наиболее точным, так как потери водорода минимальны. Экспериментальные данные говорят, что вводить этот раствор можно внутривенно, внутривентрикулярно, внутривентрикулярно, интравитреально. Лечение с применением инъекций показывает результаты при травме головного мозга, субарахноидальном кровотечении [Ge et al., 2014; Li et al., 2017].

4. Посредством прямой диффузии из растворов, обогащённых H_2

Исходя из способности водорода попадать в кровоток через кожу, актуально использование ванн, глазных капель.

Теплые ванны помогут свести к минимуму повреждения кожи, ускорить заживление ожогов, вызванных воздействием ультрафиолетовых лучей. А использование уже холодильных аппаратов, оснащенных ваннами, используется для хранения трансплантационных органов, так как предотвращает повреждение в результате реперфузии.

Использование глазных капель снижает повреждение сетчатки глаз. Был предложен раствор, богатый водородом, при ожоге щелочью как мера по предотвращению слепоты [Kubota et al., 2011; Li et al., 2017].

Молекулярный водород обладает широким спектром активности в организме человека:

1) Антиоксидантные свойства МВ обусловлены его влиянием на свободные радикалы, что связывают с работой дыхательной цепи, фагоцитозом, синтезом простагландинов и цитохромом P450 [Kubota et al., 2011]. Эти процессы способствуют повышению количества активных форм кислорода (АФК), а также реактивных форм азота (РФА), которые при нормальном состоянии организма необходимы для генерации энергии митохондрий, уничтожения бактерий, вирусов, передачи внутриклеточных

сигналов, но при этом их количество находится под строгим контролем физиологических процессов [Schulze-Osthoff et al., 1995; Qiu et al., 2019]. Избыточное количество реактивных форм азота (оксид азота /NO/, диоксид азота /NO₂/ и пероксинитритный анион /ONOO⁻/) и активных форм кислорода (супероксидные анионы /O₂⁻/, гидроксильные радикалы /OH/ и перекись водорода /H₂O₂/) способствует развитию патологических процессов [Qiu et al., 2019]. Однако водород способен «закалять» наиболее токсичные и реактивные гидроксильные радикалы (продукты реакции Фентона) и азотные формы [Fam-Hai et al., 2008; Qiu et al., 2019]. «Закалка» может реализовываться по 6 основным путям:

- первым способом является нейтрализация токсичного радикала гидроксида водорода (OH);
- второй – прямое и опосредованное снижение пероксинитритного аниона (ONOO⁻) и его экспрессии;
- третий механизм действия заключается в экспрессии антиоксидантных генов, а также усилении активности антиоксидантных ферментов (например, путем активации пути Nrf2, который индуцирует катаболизм супероксида и пероксидов через супероксиддисмутазу (SOD), HO-1, каталазу (CAT) и миелопероксидазу (MPO));
- четвертый – способствует снижению показателей окислительного стресса (8-изо-простагландин F2α малонового диальдегида (MDA));
- пятый – вызывает снижение количества NO с помощью ингибирующего влияния на iNOS (индуцированной синтазы оксида азота) и eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота);
- шестой – подавление активности NADPH оксидазы [Fam-Hai et al., 2008].

Кроме того, H₂ участвует в экспрессии микроРНК, которая обеспечивает снижение активности воспалительной фазы раненого процесса в результате регуляции митотического деления клеток грануляционной ткани [Fu et al., 2009; Zhou et al., 2013; Zhang et al., 2016; Xin et al., 2017].

2) Противовоспалительные и антиапоптотические свойства H₂ обусловлены его способностью к снижению основных провоспалительных цитокинов, таких как IL-1β, IL-6 и HMGB1 [Schulze-Osthoff et al., 1995; Kamata et al., 2005].

Антиапоптотические свойства H₂ также связаны с ингибированием фактора некроза опухоли-альфа (TNF) [Kamata et al., 2005]. TNF в организме оказывает два противоположных эффекта: активирует либо клеточную пролиферацию, либо гибель клеток [Kamata et al., 2005]. В связи с влиянием молекулярного водорода на фактор некроза опухоли-альфа, наблюдается и его опосредованное действие на каскады реакций, запускаемых этим фактором [Schulze-Osthoff et al., 1995; Kamata et al., 2005; Shao et al., 2016]. В результате чего последующие композиты, которые являются функционально взаимозависимыми группами компонентов сигнала, включая активацию NF-κB, белковую киназу, активируемую митогеном (MAPK), JNK и каскады каспазы, также могут быть изменены водородом [Schulze-Osthoff et al., 1995; Kamata et al., 2005; Shi et al., 2015; Shao et al., 2016; Zhang et al., 2018; Tao et al., 2019]. Анализ этой способности производится с помощью TUNEL/количественной оценки каспаз, интегральных протеаз при апоптозе [Kamata et al., 2005].

Так, NF-κB является главным регулятором воспаления, который активируется под воздействием TNF-альфа и IL-1 с использованием вторичного посредника АФК [Schulze-Osthoff et al., 1995], который контролирует передачу сигнала для активирования NF-κB в цитоплазме и транслокации в ядро, но водород способен посредством снижения следующих процессов влиять на количество NF-:

1) снижение активации NF-κB и NF-κB-зависимой транскрипции воспалительных цитокинов [Schulze-Osthoff et al., 1995];



2) уменьшение перемещения NF- κ B 65p из цитоплазмы в ядро [Shao et al., 2016; Zhang et al., 2018];

3) повышение содержания I κ B [Shi et al., 2015; Shao et al., 2016; Zhang et al., 2018; Tao et al., 2019].

В качестве дополнительного способа подавления воспаления посредством МВ отмечают его способность к активации IL-10, который является одним из важнейших противовоспалительных цитокинов [Shi et al., 2015; Shao et al., 2016; Zhang et al., 2018]. Данный эффект играет важную роль в течении раневого процесса. Регуляция активности противовоспалительных цитокинов позволяет снижать выраженность воспалительного ответа в ране [Shi et al., 2015; Shao et al., 2016; Zhang et al., 2018; Tao et al., 2019].

Следует отметить, что возможности использования водорода в лечении хирургических больных так же обоснованы значительным влиянием МВ на иммунную систему. Водород обеспечивает восстановление подтипов иммунных клеток, а именно Т-клеток, регуляторных и тучных [Schulze-Osthoff et al., 1995; Kamata et al., 2005; Shi et al., 2015; Shao et al., 2016; Zhang et al., 2018; Tao et al., 2019]. Так, МВ способен восстанавливать потерю лимфоцитов и мононуклеарных клеток периферической крови, обеспечивая восстановление дисбаланса Th1/Th2, повышает регулирование CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Т- лимфоцитов, что приводит к увеличению количества ИЛ-10 [Shi et al., 2015; Shao et al., 2016; Zhang et al., 2018; Tao et al., 2019].

Реализация действия молекулярного водорода осуществляется посредством специфической передачи сигнала. Согласно литературным данным, доказано, что большая часть изменённых генов в результате обработки МВ является результатом сигнальных путей [Dole et al., 1975; Shi et al., 2015; Zhang et al., 2018; Tao et al., 2019;]. Выделяют 3 основных пути передачи сигнала:

1) Путь MAPK:

Клеточное напряжение способно активировать данный механизм путем окислительной модификации клеточных структур или инактивацией MAPK-киназ, что может приводить к формированию различных биологических процессов таких как: гибель клетки или ее выживание. Как предполагают, MAPK вызывает апоптоз в результате окислительного стресса, но это не определяет судьбу клетки до конца, в учет берутся еще и киназы, которые имеют важное значение в определении итога. А МВ в этом пути способен снижать активность данного пути, в результате:

- снижения окислительного стресса;
- снижения фосфорилирования p38 MAPK [Dole et al., 1975; Shi et al., 2015; Shao et al., 2016; Zhang et al., 2018; Tao et al., 2019; Dole et al., 2020].

2) Путь AMPK и PI3K/Акт:

AMPK – клеточный путь, отвечающий за регуляцию роста и модуляции клеточного метаболизма, а также аутофагии и клеточной полярности [Dole et al., 1975; Tao et al., 2019; Dole et al., 2020]. При активации сигнального пути AMPK и PI3K/Акт МВ предупреждает формирование окислительного стресса, обеспечивает снижение количества свободных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов, что приводит к защите митохондрий и травматически поврежденной ткани [Shi et al., 2016; Carramusa et al., 2017; Malec et al., 2017; Ren et al., 2018; Carnio et al., 2019].

PI3K/Акт – является жизненно важным компонентом регулирования клеточного цикла, который обычно чрезмерно активен в стволовых клетках при регенерации [Shi et al., 2016; Carramusa et al., 2017; Malec et al., 2017; Ren et al., 2018; Carnio et al., 2019]. Таким образом, МВ обеспечивает корреляцию пути PI3K/Акт, что приводит к повышению регенеративных способностей мягких тканей при заживлении ран, обеспечивает поддержание мембранного потенциала клеток, нормализуя клеточный метаболизм [Carramusa et al., 2017; Carnio et al., 2019; Dole et al., 2020]. Коррекция кислотно-

основного состояния клеточного окружения и pH окружающей среды обеспечивает формирование неблагоприятной среды для существования патогенных микроорганизмов в ране [Shi et al., 2016; Carramusa et al., 2017; Malec et al., 2017; Itoh et al., 2018; Ren et al., 2018; Carnio et al., 2019].

3) Wnt/В-катенин:

Каскад передачи сигнала Wnt обеспечивает обновление стволовых структур [Dole et al., 1975; Carnio et al., 2019; Tao et al., 2019; Dole et al., 2020]. Молекулярный водород подавляет аномально активированную сигнализацию Wnt/ β -катенина, способствуя фосфорилированию и деградации катенина в клеточных культурах, что также может способствовать его противовоспалительным и антигиперпластическим эффектам [Dole et al., 1975; Carramusa et al., 2017; Carnio et al., 2019; Tao et al., 2019; Dole et al., 2020]. В результате реализации данного пути H₂ способствует предупреждению формирования келлоидных рубцов, фиброзным изменениям в регенерирующей ткани [Shi et al., 2016; Carramusa et al., 2017; Malec et al., 2017; Itoh et al., 2018; Ren et al., 2018; Carnio et al., 2019].

Влияние молекулярного водорода на септические повреждения органов

Для сепсиса характерно чрезмерное накопление АФК и РФА как результат неспособности организма самостоятельно справиться с усилением образования окисленных форм в результате прямого – реакций Фентона и Хабера-Вайса, косвенного пути – включения активации ферментов (синтазы оксида азота НАДФН-оксидазы), а также повышения токсических процессов [Zhang et al., 2018]. Все выше перечисленное приводит к несостоятельности антиоксидантной системы организма и развитию окислительного стресса [Zhang et al., 2018]. Являясь природным антиоксидантом, молекулярный водород способен подавлять активность окислительного стресса, вызванного септическим повреждением, с помощью различных механизмов [Zhang et al., 2018; Tao et al., 2019]. Отмечают способность водорода к снижению количества активных форм кислорода, индуцируемую липополисахаридами, путем усиления активности антиоксидантных ферментов, подавления активности прооксидантов, а также выработкой ТНФ- β [Shi et al., 2015; Zhang et al., 2018; Tao et al., 2019]. В перечень возможностей МВ входит его способность к увеличению экспрессии HO-1, опосредованию Nrf2 и уменьшению повреждения эндотелиальных клеток, вызванного сепсисом. Он ингибирует активацию сигнальных путей МАПК и NF- κ B, тем самым снижая уровень МДА [Dole et al., 1975; Shi et al., 2015; Zhang et al., 2018; Carnio et al., 2019; Tao et al., 2019; Dole et al., 2020]. Кроме того, водород способен снижать активность фермента оксилазы НАДФ, который катализирует производство свободных радикалов путем переноса НАДФ в кислород [Zhang et al., 2018].

Сепсис связан напрямую с системным воспалительным ответом, опосредованным сосудистыми эндотелиальными и врожденными иммунными клетками (моноциты, макрофаги, нейтрофилы), которые приводят, в свою очередь, к высвобождению провоспалительных цитокинов и хемофакторов, таких как ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6 [Dole et al., 1975; Shi et al., 2015; Zhang et al., 2018; Tao et al., 2019; Dole et al., 2020]. Однако при системном инфицировании организма усиление их длительности действия и выработки приводит к активации воспалительного процесса, что, в свою очередь, приводит к повышению летальности, что связано с «утечкой» капилляров, повреждением тканей и органов, апоптозом, генерализацией закиси азота [Dole et al., 1975; Carramusa et al., 2017; Tao et al., 2019; Dole et al., 2020]. Литературные данные подтверждают, что количество провоспалительных цитокинов имеет прямую корреляцию с течением сепсиса, т. е. чем выше значение, тем хуже прогноз [Dole et al., 1975; Tao et al., 2019; Dole et al., 2020].



Противовоспалительное действие молекулярного водорода при септических состояниях заключается в том, что водород способствует снижению выработки и поступлению ранних и поздних провоспалительных цитокинов благодаря подавлению NF-κB пути, основных групп хемокинов MIP1 и MIP2 (воспалительный белок макрофаг-1, 2); понижает агрегацию и инфильтрацию нейтрофилов и макрофагов, повреждение сосудов эндотелия, вызванного воспалительной клеточной адгезией, путем уменьшения производства молекул сцепления LPS [Zhang et al., 2018]. Таким образом, водород не только повышает защитные силы организма, но и снижает процент летальных исходов.

Апоптоз, вызванный сепсисом, усугубляет повреждение тканей и дисфункцию органов, апоптотическое повреждение иммунных клеток приводит к усугублению течения сепсиса [Zhou et al., 2013]. Путем активации молекулярным водородом внешнего и внутренних путей происходит ингибирование процессов апоптоза, что способствует снижению развития септической патологии [Shi et al., 2016; Zhang et al., 2018]. Для разных органов при септическом процессе выделяют свои эффективные концентрации и способы доставки: сердце, легкие, глаза – HRS 10 мл/кг, т. п. при > 0,6 ммоль/л, мозг – вдыхание газовой смеси с 2 % содержанием H₂ [Qiu et al., 2019].

Антишоковый эффект H₂ является важным моментом при лечении пациентов с развившимися септическими состояниями. Одной из основных молекулярных причин септического шока является накопление большого количества NO. Несмотря на то, что MB не способен напрямую устранить оксид азота, опосредованное влияние водорода, через каскад ферментативных реакций способствует снижению его содержания [Shi et al., 2016; Itoh et al., 2018; Ren et al., 2018; Wang et al., 2018; Saramago et al., 2019]. H₂ ингибирует экспрессию iNOS и eNOS, которые являются основными ферментами синтеза NO [Shi et al., 2016; Ren et al., 2018]. Также молекулярный водород снижает количество пероксинитрита (ONOO⁻), который является продуктом окисления оксида азота под действием НАДФН-оксидазы с супероксидом (·O₂⁻), путем нейтрализации последнего [Shi et al., 2016; Carramusa et al., 2017; Malec et al., 2017; Itoh et al., 2018; Ren et al., 2018; Carnio et al., 2019].

Одной из особенностей влияния MB на организм при сепсисе является активация аутофагии. Аутофагия представляет собой одну из наиболее важных функций эукариотических клеток, которая обеспечивает возможность к инскапулированию субстратов в двумембранно-связанные везикулы – аутофагосомы, которая, сливаясь с лизосомой, приводит к уничтожению содержания последней [Shi et al., 2016; Carramusa et al., 2017; Malec et al., 2017; Itoh et al., 2018; Ren et al., 2018; Carnio et al., 2019; Saramago et al., 2019]. Благодаря этой функции клетки способны удалять поврежденные органеллы, аномальные белки, обеспечивая тем самым процесс поддержания гомеостаза клетки [Carramusa et al., 2017; Malec et al., 2017; Carnio et al., 2019; Dole et al., 2020].

Экспериментальные исследования доказывают, что MB способен выполнять защитную функцию, модулируя аутофагию при сепсисе [Shao et al., 2016].

Молекулярный водород как аутофагический регулятор способен оказывать двойное действие на процесс регуляции: подавляя активность, снижая работу NF-κB и p38 MAPK, усиливая HO-1 и уменьшая подавление mTOR, образовавшиеся как результат реактивных форм кислорода, или наоборот, активируя аутофагию [Zhang et al., 2018].

Влияние молекулярного водорода на раневой процесс. Основным моментом в замедлении заживления ран является окислительный стресс, в следствие которого поднимается уровень АФК и РФА [Xie et al., 2012; Shao et al., 2016; Li et al., 2017; Xin et al., 2017; Zhang et al., 2018]. В свою очередь, как было сказано ранее, молекулярный

водород способен проникать через мембраны клеток и оказывать влияние на пролиферацию антиоксидантов, которые способны корректировать уровень АФК для нормального функционирования клеток и способствовать заживлению раны, также реализуется прямой механизм действия водорода на ROS через нейтрализацию OH и ONOO- [Dole et al., 1975; Malec et al., 2017; Zhang et al., 2018; Carnio et al., 2019; Carramusa et al., 2019; Tao et al., 2019; Dole et al., 2020].

Повреждение целостности кожных покровов приводит к обсеменённости микроорганизмами. При повышении количества микроорганизмов в ране происходит закономерное увеличение продукции цитокинов воспаления (IL-1, TNF), а также выделяются хемокины [Tao et al., 2019]. На данном этапе водород способствует снижению воспаления как на прямую (т. е. снижение TNF), так и опосредовано (через снижение NF- κ B и NF- κ B-зависимую транскрипцию воспалительных цитокинов) [Shi et al., 2016]. Если же рана долгое время является местом для входа микроорганизмов (хроническая стадия воспаления), то это приводит к:

- 1) повышению активности металлопротеиназ (ММП);
- 2) увеличению продукции иммунных клеток АФК (регуляция со стороны окислительного стресса) [Tao et al., 2019].

Кроме того, МВ участвует в экспрессии микроРНК, которая обеспечивает снижение активности воспаления в различных фазах раневого процесса в результате снижения экспрессии miR-9 и miR-216, которые способствуют усилению гибели клеток [Itoh et al., 2018; Ren et al., 2018; Saramago et al., 2019]. Так, основным эффектом заключается именно в снижении количества провоспалительных компонентов и молекул, связанных с иммунной системой [Itoh et al., 2018; Ren et al., 2018; Saramago et al., 2019].

Основные способы использования молекулярного водорода при лечении раневого процесса включают внутривенные инъекции солевого раствора, наполненного водородом, а также местное применение воды, богатой водородом [Wang et al., 2018]. Но существенными минусами данных способов доставки стали сложность в использовании, а также необходимость в медицинском контроле для проведения данной манипуляции [Wang et al., 2018; Wu et al., 2018]. Одним из инновационных способов доставки молекулярного водорода в рану, имеющих большие перспективы среди других способов, стали пластыри, генерирующие водород [Zhang et al., 2016].

Заключение

Таким образом, использование молекулярного водорода в медицине в целом и в хирургии в частности имеет огромные возможности и перспективы развития. В настоящее время изучение физико-химических эффектов и лечебных свойств H₂ вызывает бурный интерес исследователей. Понимание механизмов реализации лечебного действия молекулярного водорода позволяет применять его в лечении ран мягких тканей, предупреждать инфицирование ран и септические состояния. Учитывая последние достижения в изучении водорода, можно утверждать целесообразность его внедрения в медицинскую практику. Применение МВ практически лишено побочных эффектов, оно имеет значительный потенциал действия и оказывает положительные эффекты. В связи с этим необходимость расширения спектра применения молекулярного водорода в клинической практике является актуальной задачей современной медицины.

References

1. Carnio E.C., Stabile A.M., Batalhão M.E., Silva J.S., Antunes-Rodrigue J., Branco L.G., Magder S. 2019. Vasopressin release during endotoxaemic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase. *Pflügers Archiv.* 450 (6): 390–394.



2. Carramusa L., Ballestrem C., Zilberman Y., Bershinsky A. 2017. Mammalian diaphanous-related formin Dia1 controls the organization of E-cadherin-mediated cell-cell junctions. *Journal of cell science*. 120 (21): 3870–3882.
3. Dole M., Wilson F.R., Fife W.P. 1975. Hyperbaric Hydrogen Therapy: A Possible Treatment for Cancer. *Science*, 190, 152–154. <http://dx.doi.org/10.1126/science.1166304>
4. Dole M., You J., Lee J., Safonov V.L., Berman D., Zhu D. 2020. Engineered Regeneration. 1: 1–5.
5. Fam-Hai L.A., He H., Fam-Hai S. 2008. Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *International Journal of Biomedical Sciences: IJBS*. 4 (2): 89–96.
6. Fu Y., Ito M., Fujita Y., Ito M., Ichihara M., Masuda A., Suzuki Y., Maesawa S., Kajita Y., Hirayama M., Ohsawa I., Ohta S., Ohno K. 2009. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neuroscience letters*. 453 (2): 81–85.
7. Ge Y., Wu F., Sun X., Xiang Zh., Yang L., Huang Sh., Lu Z., Sun Yu., Yu W.-F. 2014. Intrathecal infusion of hydrogen-rich normal saline attenuates neuropathic pain via inhibition of activation of spinal astrocytes and microglia in rats. *PLoS One*. 9 (5): e97436.
8. Itoh T., Hamada N., Terazawa R., Ito M., Ohno K., Ichihara M., Ito M. 2018. Molecular hydrogen inhibits lipopolysaccharide/interferon γ -induced nitric oxide production through modulation of signal transduction in macrophages. *Biochemical and biophysical research communications*. 411 (1): 143–149.
9. Kamata H., Honda S.-I., Maeda S., Chang L., Hirata H., Karin M. 2005. Reactive oxygen species promote TNF α -induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases. *Cell*. 120 (5): 649–661.
10. Kubota M., Shimmura Sh., Kubota Sh., Miyashita H., Kato N., Noda K., Ozawa Y., Usui T., Ishida S., Umezawa K., Kurihara T., Tsubota K. 2011. Hydrogen and N-acetyl-L-cysteine rescue oxidative stress-induced angiogenesis in a mouse corneal alkali-burn model // *Investigative ophthalmology & visual science*. 52 (1): 427–433.
11. Li G., Yang M., Yang N.-N., Yin X.-X., Song W.-g. 2017. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget*. 8 (60): 102653–102673.
12. Malec V., Gottschald O.R., Li S., Rose F., Seeger W., Hänze J. 2017. HIF-1 α signaling is augmented during intermittent hypoxia by induction of the Nrf2 pathway in NOX1-expressing adenocarcinoma A549 cells. *Free Radical Biology and Medicine*. 48 (12): 1626–1635.
13. Nicolson G., Mattos G. F. D., Settineri R., Costa C., Ellithorpe R.R., Rosenblatt S., Valle J.L., Jimenez A., Ohta S., John S. 2016. Clinical effects of hydrogen administration: from animal and human diseases to exercise medicine. *International Journal of Clinical Medicine*. 7 (01): 32.
14. Qiu P., Liu Y., Zhang J. 2019. Recent advances in studies of molecular hydrogen against sepsis. *International journal of biological sciences*. 15 (6): 1261.
15. Qiu P., Liu Y., Zhang J. 2019. Recent advances in studies of molecular hydrogen against sepsis. *International journal of biological sciences*. 15 (6): 1261.
16. Ren J.D., Wu X.B., Jiang R., Hao D.P., Liu Y. 2018. Molecular hydrogen inhibits lipopolysaccharide-triggered NLRP3 inflammasome activation in macrophages by targeting the mitochondrial reactive oxygen species. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 1863 (1): 50–55.
17. Saramago E.A., Borges G.S., Singolani-Jr C.G., Nogueira J.E., Soriano R.N., Cárnio E.C., Branco L.G. 2019. Molecular hydrogen potentiates hypothermia and prevents hypotension and fever in LPS-induced systemic inflammation. *Brain, behavior, and immunity*. 75: 119–128.
18. Schulze-Osthoff K., Los M., Baeuerle P.A. 1995. Redox signalling by transcription factors NF- κ B and AP-1 in lymphocytes. *Biochemical pharmacology*. 50 (6): 735–741.
19. Shao A., Wu H., Hong Yu., Tu S., Sun X., Wu Q., Zhao Q., Zhang J., Sheng J. 2016. Hydrogen-rich saline attenuated subarachnoid hemorrhage-induced early brain injury in rats by suppressing inflammatory response: possible involvement of NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome. *Molecular neurobiology*. 53 (5): 3462–3476.

20. Shi Q., Chen C., Deng W.H., Wang P., Zuo T., Zhao L., Wang W.X. 2016. Hydrogen-rich saline attenuates acute hepatic injury in acute necrotizing pancreatitis by inhibiting inflammation and apoptosis, involving JNK and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent reactive oxygen species. *Pancreas*. 45 (10): 1424–1431.
21. Shi Y., Li Z., Zheng W., Liu X., Sun C., Laugsand J.-B., Liu Z., Cui G. 2015. Changes of immunocytic phenotypes and functions from human colorectal adenomatous stage to cancerous stage: Update. *Immunobiology*. 220 (10): 1186–1196.
22. Tao G., Song G., Qin S. 2019. Molecular hydrogen: current knowledge on mechanism in alleviating free radical damage and diseases. *Acta biochimica et biophysica Sinica*. 51 (12): 1189–1197.
23. Wang L., Zhao C., Wu S., Xiao G., Zhuge X., Lei P., Xie K. 2018. Hydrogen gas treatment improves the neurological outcome after traumatic brain injury via increasing miR-21 expression. *Shock*. 50 (3): 308–315.
24. Wu J., Wang R., Yang D., Tang W., Chen Z., Sun Q., Liu L., Zang R. 2018. Hydrogen postconditioning promotes survival of rat retinal ganglion cells against ischemia/reperfusion injury through the PI3K/Akt pathway. *Biochemical and biophysical research communications*. 495 (4): 2462–2468.
25. Xie K., Yu Y., Huang Y., Zheng L., Li J., Chen H., Han H., Hou L., Gong G., Wang G. 2012. Molecular hydrogen ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice through reducing inflammation and apoptosis. *Shock*. 37 (5): 548–555.
26. Xin Y., Liu H., Zhang P., Chang L., Xie K. 2017. Molecular hydrogen inhalation attenuates postoperative cognitive impairment in rats. *Neuroreport*. 28 (11): 694–700
27. Zhang G., Li Z., Meng C., Kang J., Zhang M., Ma L., Zhou H. 2018. The anti-inflammatory effect of hydrogen on lung transplantation model of pulmonary microvascular endothelial cells during cold storage period. *Transplantation*. 102 (8): 1253–1261.
28. Zhang Y., Li Y.F., Shan T.-L., Deng X., Delwart E., Feng X.-P. 2016. A novel species of torque teno mini virus (TTMV) in gingival tissue from chronic periodontitis patients. *Scientific reports*. 6 (1): 1–7.
29. Zhang Y., Xu J., Long Z., Wang C., Wang L., Sun P., Wang T. 2016. Hydrogen (H₂) inhibits isoproterenol-induced cardiac hypertrophy via antioxidative pathways. *Frontiers in Pharmacology*. 7: 392.
30. Zhou H., Fu Z., Wei Y., Liu J., Cui X., Yang W., Ding W., Pan P., Li W. 2013. Hydrogen inhalation decreases lung graft injury in brain-dead donor rats. *The Journal of heart and lung transplantation*. 32 (2): 251–258.

Конфликт интересов: о потенциальном конфликте интересов не сообщалось.

Conflict of interest: no potential conflict of interest related to this article was reported.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Андреев Александр Алексеевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии, заведующий лабораторией экспериментальной хирургии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Лаптиёва Анастасия Юрьевна, ассистент кафедры общей и амбулаторной хирургии, Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander A. Andreev, M. D., Professor of the Department of General and Outpatient Surgery, Head of the Laboratory of Experimental Surgery, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University Voronezh, Russia

Anastasiya Yu. Laptiyova, Assistant of the Department of General and Outpatient Surgery, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia



Глухов Александр Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и амбулаторной хирургия, Воронежского Государственного Медицинского Университета им Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Alexander A. Glukhov, M. D., Professor, Head of the Department of General and Outpatient Surgery, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Коняшин Даниил Александрович, студент лечебного факультета Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Daniil A. Konyashin, student of the medical faculty of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Коновалов Павел Андреевич, аспирант кафедры общей и амбулаторной хирургии, Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Pavel A. Konovalov, postgraduate student of the Department of General and Outpatient Surgery, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Золотухин Владимир Олегович, студент лечебного факультета Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

Vladimir O. Zolotukhin, student of the medical faculty of the N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh Russia