

Słowa kluczowe: wodór molekularny, reaktywne formy tlenu czyli rodniki tlenowe, terapia antyoksydacyjna

Ostatnie odkrycia w badaniach nad wodorem - terapeutycznym gazem medycznym, podsumowanie.

CHIEN-SHENG HUANG, TOMOHIRO KAWAMURA, YOSHIYA TOYODA & ATSUNORI NAKAO

Streszczenie

Ostatnie badania podstawowe i kliniczne wykazały, że wodór jest istotnym fizjologicznym czynnikiem regulacyjnym, wywierającym na komórki i całe organy wpływ antyoksydacyjny, przeciwzapalny i antyapoptotyczny.

Niniejszy opis przybliży dostępne dane na temat ochronnej roli wodoru, opisuje ostatnie postępy w wykorzystaniu wodoru jako terapeutycznego gazu medycznego w różnorodnych modelach.

Nie ma wiele przesady w twierdzeniu, że w przyszłości wpływ wodoru na medycynę terapeutyczną i profilaktyczną będzie ogromny.

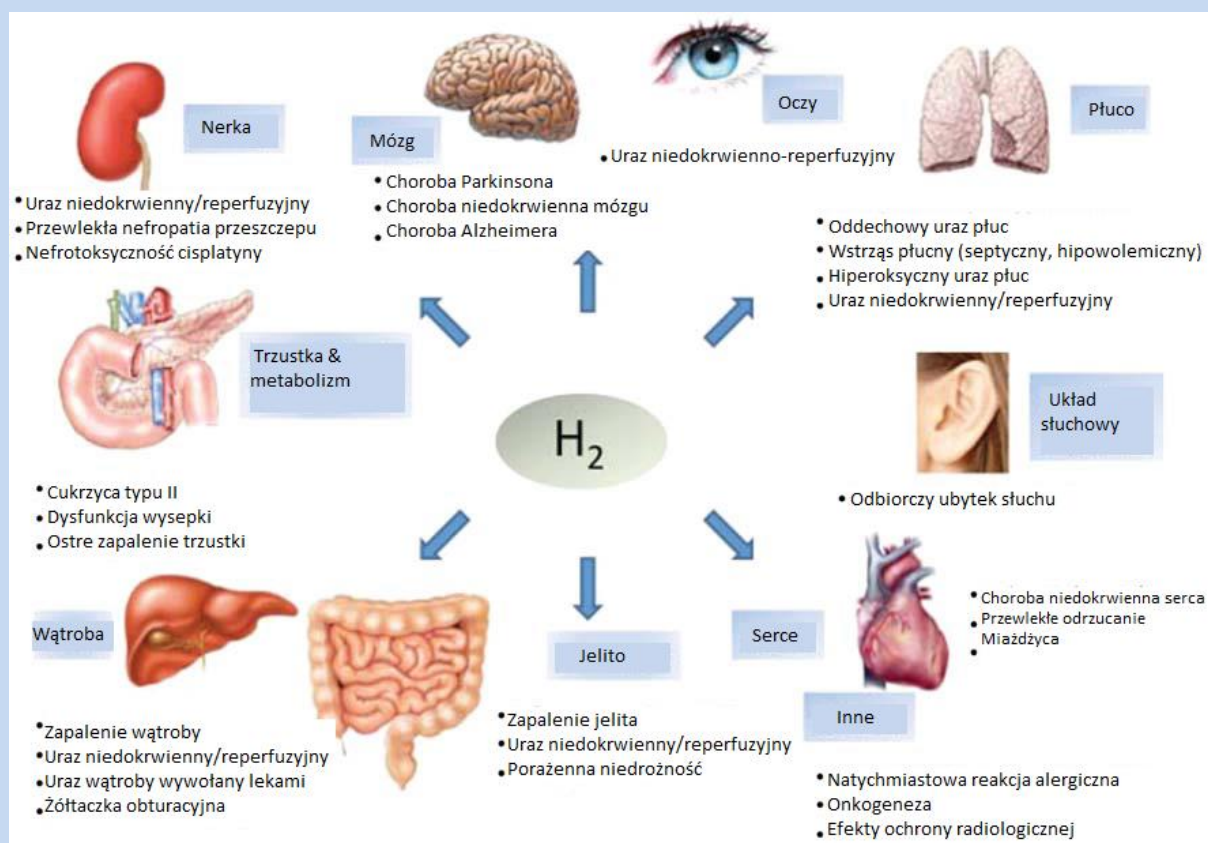
Wprowadzenie

Wodór jest najlżejszym i najpowszechniej występującym pierwiastkiem chemicznym we wszechświecie. Ohsawa i inni [1] odkryli, że gazowy wodór posiada wybiórcze, pozytywnie specyficznie, właściwości antyoksydacyjne i antyapoptotyczne (zapobiegające martwicy poreperfuzyjnej), chroniące mózg, serce i wątrobę przed urazem niedokrwienno-reperfuzyjnym (I/R) oraz udarem, poprzez wybiórczą neutralizację wyłącznie rodników hydroksylowych. Wodór działa w charakterze wybiórczego wychwytywacza reaktywnych form tlenu (ROS) i wywiera silny efekt chroniący komórki i całe narządy przed martwicą niedokrwieną.

Dostępne obecnie dane na temat ochronnej roli wodoru, ostatnie postępy w wykorzystaniu wodoru jako terapeutycznego gazu medycznego, oraz możliwości skutecznego wykorzystania wodoru w strategiach terapeutycznych wyjaśniają mechanizmy powiązań tego pierwiastka z jego ochronnymi efektami.

Chemia wodoru

Wodór jest bezbarwnym, bezwonny, niemetalicznym, bezsmakowym i wysoce palnym gazem dwuatomowym o wzorze chemicznym H_2 . Wolny wodór jest na naszej planecie dość rzadki, gdyż ziemska atmosfera zawiera mniej, niż 1 część wodoru na milion, około 0,5 PPM, choć wodór składa się na niemal 75% masy elementarnej wszechświata. Większość atomów wodoru znaleźć można w wodzie i związkach organicznych. Wodór jest wysoce reaktywny względem tlenu i innych utleniaczy – oksydantów.



Rycina 1. Możliwości terapeutycznego zastosowania wodoru w różnych modelach chorób.

Role fizjologiczne cząsteczek wodoru u ludzi

Wodór nie jest endogennie produkowany w komórkach ludzkich, ponieważ nie wytwarzamy hydrogenaz. Niemniej jednak, beztlenowe organizmy bytujące stale w jelicie grubym głównie pozyskują energię do swego metabolizmu poprzez rozkład węglowodanów, celulozy, przede wszystkim z niestrawionych fragmentów polisacharydowych komórek roślinnych, jak również ze skrobi, poprzez aktywność własnych hydrogenaz generują uwalnianie wodoru do treści jelitowej. Ocenia się, że dziennie aż ponad 12 litrów wodoru produkowanych jest w ludzkim organizmie w normalnych warunkach fizjologicznych.

Wodór jest eliminowany z ludzkiego organizmu na trzy sposoby: poprzez wydalenie gazów jelitowych, wydzielanie z powietrzem wydechowym po wchłonięciu w jelitach do krwi w organizmie oraz poprzez ponowne zmetabolizowanie go za sprawą mikroorganizmów okrężnicy [7]. Bakterie okrężnicy są w stanie zredukować wodór do siarkowodoru ($4H_2 + SO_4^{2-} + H^+ \rightarrow HS^- + 4 H_2O$) lub też wykorzystać wodór do produkcji octanu ($4H_2 + 2CO_2 \rightarrow CH_3COO^- + H^+ + 2H_2O$) [8,9].

Możliwe mechanizmy wodoru w charakterze środka leczniczego

Właściwości antyoksydacyjne wodoru obejmują działanie w charakterze wychwytywacza wolnych rodników. Wodór wybiórczo redukuje jedynie rodniki hydroksylowe ($\bullet OH$) oraz nadtlenoazotyn ($ONOO^-$), bardzo silne utleniacze wchodzące w niszczące reakcje utleniania z kwasami nukleinowymi DNA, lipidami i białkami, co prowadzi do zgubnej w skutkach fragmentacji DNA, peroksydacji lipidów i inaktywacji białek enzymatycznych. Kolejnym możliwym mechanizmem leżącym u podstaw ochrony komórkowej wodoru może być wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych, jak katalaza, dysmutaza ponadutlenkowa czy hem oksygenazy-1 wynikająca ze

zredukowania środowiska cytoplazmy [12,13]. W różnorodnych modelach „urazowych” wodór wykazywał znaczące działanie przeciwzapalne. Zazwyczaj uraz zapalny tkanki wywołany stresem oksydacyjnym zahamowany jest wodorem przy pomocy regulacji w dół, cytokin prozapalnych, jak interleukina (IL)-1 β , chemokina (motyw CC) liganda 2 i czynnik martwicy nowotworu- α (TNF- α) [15,16].

Potencjalne zalety terapii wodorowej

Wodór może mieć potencjalnie ogromny wpływ jako bezpieczny i skuteczny terapeutyczny gaz medyczny oraz wykazuje kilka potencjalnych zalet w porównaniu z obecnymi terapiami farmakologicznymi. Po pierwsze, wodór jest wysoce penetrującym medium struktury ustroju i potencjalnie mogący dosięgać obszarów subkomórkowych, nieosiągalnych przez tradycyjne roślinne antyoksydanty, jak mitochondria i jądra, które są głównym obszarem powstawania ROS i uszkodzeń DNA [1], lecz także bardzo trudne w leczeniu farmakologicznym. Po drugie, wodór wybiórczo redukuje szkodliwe rodniki hydroksylowe ($\bullet$ OH) i nadtlenoazotyn (ONOO $^-$), lecz nie redukuje stabilnego stanu tlenu azotu (NO) [1]. Endogenne ścieżki sygnałowe NO modulują napięcia naczyń krwionośnych płuc oraz interakcje leukocytów śródbłonna, a więc może okazać się bardzo korzystnym dla zachowania, ochrony endogenicznego NO [17]. Terapia wodorowa nie wpływa na naturalny system immunologiczny i pozwoli na fagocytozę infekujących organizmów. Co więcej, badania eksperymentalne wykazały, że wodór cechuje się wysoką skutecznością terapeutyczną względem zakażenia pasożytami [19] oraz zakażenia florą bakteryjną mieszaną [13].

Podawanie wodoru

Doustne przyjmowanie wody bogatej w wodór, przez przewód pokarmowy

Rozpuszczony w wodzie wodór jest łatwo aplikować, przesyłać, łatwo się wchłania i stanowi bezpieczny sposób na podanie wodoru cząsteczkowego [22]. Wodę wodorową można uzyskać na kilka sposobów, m.in. poprzez elektrolizę wody wodociągowej w specjalnych urządzeniach z błoną półprzepuszczalną, np. urządzenie typu Kangen, poprzez rozpuszczenie wodoru w wodzie pod ciśnieniem lub drogą reakcji magnezu z wodą ($Mg + 2H_2O \rightarrow Mg(OH)_2 + H_2$).

W naturalnych warunkach wodór znajduje się w unikalnych podziemnych złożach wód źródłanych.

Badania nad wodorem w różnych modelach chorób

Centralny układ nerwowy

Odkąd Ohsawa i inni [1] odkryli, że wodór może zredukować rozmiar martwicy pozawałowej u szczurów w modelu ogniskowego urazu I/R mózgu poprzez wychwytywanie szkodliwych ROS, w rodzaju (O $_2^-$) lub (H $_2$ O $_2^-$), wiele badań poświęcono wpływowi wodoru na patologię mózgu. Ponieważ wodór z łatwością przenika przez barierę krew-mózg, jest obiecującym środkiem do ochrony neuronów wewnątrzczaszkowych [1,21,25].

Zaburzenie niedotlenno-niedokrwienne (HI) występuje w okresie okołoporodowym i stanowi główną przyczynę uszkodzeń mózgowych u noworodków. Śmierć komórek neuronalnych z powodu martwicy lub apoptozy powiązana jest z urazem niedokrwinnym mózgu wywołanym HI [26].

Przyjmowanie doustne wody zawierającej terapeutyczną dawkę wodoru jest alternatywnym sposobem podawania wodoru. Nagata i inni [25] zademonstrowali, że spożycie wody wodorowej zapobiega pogorszeniu uczenia się i pamięci wywołanemu stresem powodowanym przewlekłym

przymusem fizycznym w modelu myszy [26]. Witamina C, nieenzymatyczny antyoksydant, jest szczególnie ważna i liczna w mózgu [29]. Sato i inni [30] odkryli, że podawanie wody bogatej w wodór myszom niebędących w stanie syntezować witaminy C znacznie zmniejszyło tworzenie nadtlenku wodoru (H_2O_2) płatach mózgu w modelu niedotlenno-niedokrwiennym poprzez redukcję poziomu rodnika hydroksylowego i nadtlenku wodoru w specyficznych warunkach, jak niedokrwienie i reperfuzja in vivo.

Skuteczność wodoru wykazano także w neurologicznej chorobie zwyrodnieniowej. Fujita i inni [31] podali nasyconą wodorem wodę pitną pacjentom z chorobą Parkinsona przy doustnym wprowadzaniu 1-metylo-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropirydyny (MPTP). Picie wody zawierającej wodór o stężeniu nawet tak niskim, jak 0,04mM znacznie zmniejsza utratę neuronów dopaminergicznych oraz redukuje nawarstwianie się uszkodzeń DNA i peroksydację lipidów, co wskazuje, że picie wody zawierającej H_2 może być w codziennym życiu bardzo przydatne do zapobiegania lub minimalizacji ryzyka stresu oksydacyjnego związanego ze stylem życia lub neurodegeneracji w nigrostriatalnym szlaku dopaminergicznym. Podobnie, Fujita i inni [32] odkryli skuteczność doustnego przyjmowania wody wodorowej w modelu szczurów z chorobą Parkinsona poprzez iniekcję wewnątrzprądkową katecholaminergicznej neurotoksyny 6-hydroksydopaminy (6-OHDA). Dlatego też wodór może być w stanie opóźnić rozwój choroby Parkinsona.

Choroba Alzheimerera, kolejna choroba neurodegeneracyjna, jest najpowszechniejszym powodem postępującej demencji wśród osób starszych i wiąże się z utratą funkcji cholinergicznej poprzez nagromadzanie się amyloidu, stres oksydacyjny i niedotlenienie [33]. Li i inni [35] odkryli, że terapia wodorowa usprawnia funkcje poznawcze i pamięciowe wywołane amyloidem β 1-42 zapobiegając zapaleniu neuronów i stresowi oksydacyjnemu.

ROS – reaktywne formy tlenu - odgrywają kluczową rolę w drugiej fazie urazu rdzenia kręgowego, która może prowadzić do dalszej przewlekłej neurodegeneracji. Chen i inni [36] wykazali, że wodór znacząco zmniejsza stres oksydacyjny, wywołujący objawy zapalne i śmierć komórek apoptotycznych, jak również usprawnia funkcję ruchową po urazie rdzenia kręgowego w modelu szczurzym ostrego urazu rdzenia kręgowego.

Układ sercowo-naczyniowy

W układzie sercowo-naczyniowym, są dowody na to, iż skuteczne wprowadzenie do ustroju wodoru zapewnia ochronę przeciwko urazowi reperfuzyjnemu mięśnia sercowego I/R, urazowi I/R wynikającemu z zimna po przeszczepie serca oraz rozwojowi miażdżycy.

Uraz I/R po przeszczepie serca uznawany jest dziś za główny czynnik determinujący pierwotne odrzucenie przeszczepu oraz następowe przewlekłe odrzucania [38], może również przyspieszyć późniejszy rozwój choroby wieńcowej w przeszczepie [39]. Nakao i inni [18] wykorzystali szczurzy model synergicznej heterotopowej transplantacji serca przy 6 godz. i 8 godz. zimnym - hipotermicznym - niedokrwieniu i odkryli, że inhalacja wodorem (2%) skutecznie tłumi uraz zawałowy mięśnia sercowego.

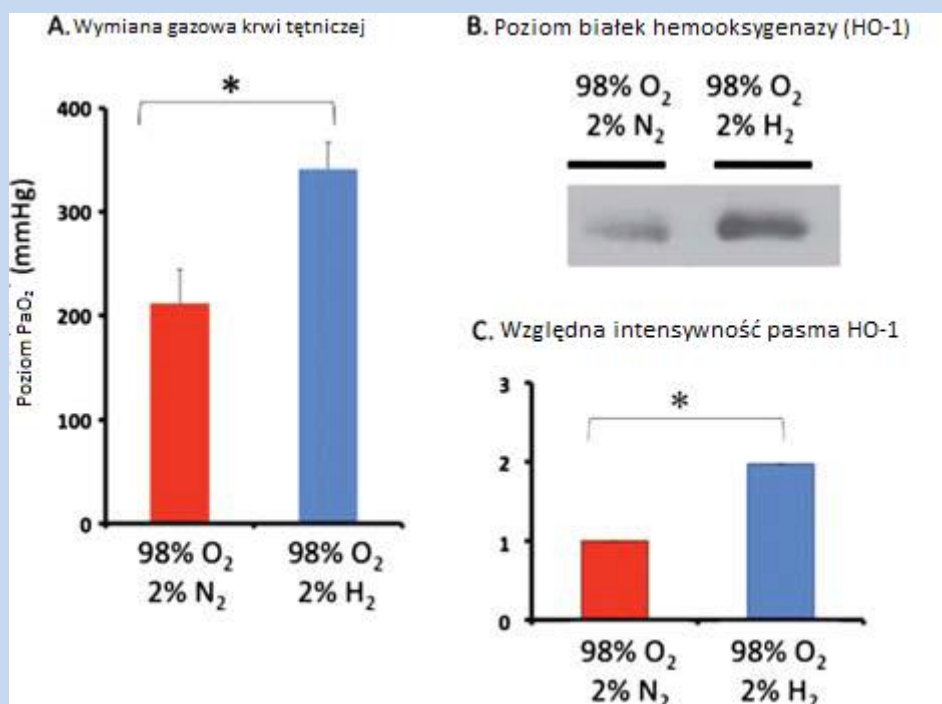
Miażdżyca oraz powiązane z nią choroby sercowo-naczyniowe są wynikiem stanu zapalnego oraz stresu oksydacyjnego, charakteryzującego się gromadzeniem komórek zapalnych oraz produktów oksydacyjnych w krwinkach dotkniętych nimi [40].

Doustne podawanie wody uzupełnionej wodorem (0,6mM) ad libitum przez 6 miesięcy zapobiegało rozwojowi miażdżycy u myszy bez apolipoproteiny E, po części dzięki jej właściwości ograniczającej szkodliwe skutki stresu oksydacyjnego w krwinkach tych myszy.

Płuca

Dysproporcja pomiędzy wytwarzaniem reaktywnych form tlenu ROS i układem ochrony antyoksydacyjnej związana jest z pewnymi stanami patologicznymi płuc, jak zapalenie płuc [43,44], uraz płuc wywołany oddechowo (VILI) oraz ostry zespół zaburzeń oddychania [45,46].

Hiperoksja w obecności wodoru 2% (98% O₂, 2% H₂) znacząco złagodziła hiperoksydacyjny uraz płuc. Co ciekawe, wodór zwiększył poziom oksygenazy hemu (HO)-1 mRNA oraz białka HO-1 w tkance płuc z urazem, co oznacza, że efekty ochronne wodoru można osiągnąć za pośrednictwem indukcji HO-1 (Rycina 3).



Rycina 3. (A) Analiza gazowa krwi tętniczej po zakończeniu sześćdziesięciogodzinnej hiperoksji. Zauważono usprawnioną czynność płuc u szczurów wystawionych na działanie hiperoksji przez 60 godzin w obecności 98% tlenu i 2% wodoru w porównaniu z badaniem przy użyciu 98% tlenu i 2% azotu. $n = 6$ dla każdej grupy, $*p < 0,05$. (B) Analiza immunologiczna białek hemooksygenazy (HO-1) pozyskanych z płuc szczurów leczonych za pomocą hiperoksji (98% O₂ i 2% H₂ lub 2% N₂) trwającej 60 godzin. Hiperoksja w obecności 2% wodoru w znacznym stopniu zredukowała hiperoksydacyjny uraz płuc poprzez zwiększenie poziomu białek hemooksygenazy (HO-1) w tkance płuc z urazem, co oznacza, że efekty ochronne można osiągnąć za pośrednictwem indukcji HO-1 wodorem.

Układ wydalniczy

Cisplatyna jest silnym środkiem chemoterapeutycznym wykorzystywanym w leczeniu wielu nowotworów. Skuteczność cisplatyny zależy od dawki, lecz znaczne ryzyko nefrotoksyczności często utrudnia stosowanie wyższych dawek...]. Naomi Nakashima-Kamimura i inni [23] odkryli, że woda bogata w wodór łagodzi nefrotoksyczność wywołaną cisplatyną. Dlatego też wodór przedstawia cenną zdobycz dla poprawienia jakości życia pacjentów przechodzących chemoterapię poprzez efektywne łagodzenie nefrotoksycznych, efektów ubocznych cisplatyny.

Znaczną większość późnych niewydolności po przeszczepach nerek przypisać można przewlekłej nefropatii przeszczepu charakteryzującej się postępującym pogarszaniem się funkcjonowania nerek, wzrostem nadciśnienia nerkopochodnego i białkomoczem [48]. Cardinal i inni [22] odkryli, że doustne podawanie wody wodorowej zapobiega przewlekłej nefropatii przeszczepu. Woda wodorowa usprawniła funkcjonowanie przeszczepu, spowolniła postęp choroby, zredukowała

uraz oksydacyjny oraz produkcję mediatora zapalnego, zwiększając tym samym ogólną przeżywalność, po części dzięki redukcji uszkodzeń wywołanych stresem oksydacyjnym.

Wątroba

Systematyczne leczenie antybiotyczne może zniszczyć ochronne bakterie komensalne w jelitach żywiciela, co w końcu doprowadzi do zredukowanego stężenia H_2 w wątrobie. Kajiya i inni [50] odkryli, że H_2 uwalniany przez bakterie jelitowe może złagodzić zapalenie wątroby uwywołane Konkanawaliną A (Con A). Co więcej, wykazali także, że H_2 jest w stanie hamować aktywację komórek T odbywającą się za pośrednictwem Con A, która powoduje niszczącą tkankę produkcję TNF- α i IFN- γ in vitro.

Żółtaczką obturacyjną jest zagrażającym życiu stanem, któremu towarzyszy endotoksemia, ogólnoustrojowa reakcja zapalna, uraz wątroby, a nawet niewydolność wielu organów. Eksperymentalne i kliniczne badania wykazały, że nadmierny stres oksydacyjny może prowadzić do uszkodzenia wątroby w żółtaczce obturacyjnej [51]. Liu i inni [52] zbadali wpływ terapii wodorem na uszkodzenia wątroby. Leczenie wodorem znacznie zmniejszyło aktywność aminotransferazy alaninowej aminotransferazę asparaginianową, zawartość tkanki MDA, aktywność mieloperoksydazy, poziom cytokiny prozapalnej, poziom HMGB1 oraz zmian histopatologicznych, w tym martwicy hepatocytów. Co więcej, wodór znacznie zwiększył aktywność enzymów antyoksydacyjnych (dysmutazy ponadtlenkowej i katalazy).

Jelito

Uraz niedokrwiennie reperfuzyjny (I/R) jelita często pojawia się w różnych warunkach klinicznych, w tym podczas zabiegu chirurgicznego np. tętniaka aorty brzusznej, zamknięcia tętnicy krezkowej, krążenia pozaustrojowego, uduszenia jelit, wstrząsu krwotocznego martwiczego zapalenia jelit u noworodków oraz transplantacji jelita cienkiego [55-57]. Buchholz i inni [58] na szczurzym modelu przeszczepu jelita cienkiego wykazali, że potraktowanie zwierzęcia wodorem znacząco łagodzi uraz jelit wywołane transplantacją, w tym łagodzi erozję śluzówki i podział bariery śluzowej jelit wykrytym za pomocą badania histopatologicznego [60]. Doustne podawanie wody wodorowej (0,78mM) zapobiegło rozwojowi zapalenia jelita grubego wywołanego DDS [61]. Podawanie H_2 w znacznym stopniu zredukowało objawy kliniczne zapalenia jelita grubego wywołanego DDS, przy czym H_2 zapobiegł zniszczeniu struktury krypt nabłonkowych zachodzącemu za pośrednictwem DDS, co wynikało z oceny histopatologicznej.

Oczy

Przemijający wzrost ciśnienia wewnątrz gałkowego, jak ostra jaskra z zamkniętym kątem oraz zamknięcie tętnicy siatkówki, doprowadza do urazu niedokrwiennego siatkówki I/R i może spowodować martwicę oraz apoptozę komórek siatkówki oka prowadzącą do znacznej redukcji grubości wielu warstw siatkówki [66]. Oharazawa i inni [67] przygotowali krople do oczu nasycone H_2 (0,8 mM, pH 7,2). Odkryto, że wodór w kroplach natychmiastowo przenikał ciało szkliste i prowadził do zwiększonej koncentracji H_2 w ciele szklistym skutecznie chroniąc siatkówkę przed urazem IR poprzez wychwytywanie rodników hydroksylowych i wywierać ochronny wpływ poprzez miejscowe stosowanie roztworu H_2 .

Słuch

ROS mogą prowadzić do urazu niedokrwiennego w komórkach w narządzie spiralnym, w ślimaku oraz do odbiorczego ubytku słuchu [68]. Kikkawa i inni [69] wykorzystali antymycynę A, inhibitor mitochondrialnego kompleksu łańcucha oddechowego III in vivo generując ototoksyczność poprzez ROS in situ odkryli, że nasycona wodorem pożywka z wysokimi stężeniami bezpośrednio

rozpuszczonego wodoru ($1,3 \pm 0,1 \text{ mg/l}$) w znacznym stopniu obniżała ROS, szczególnie produkcję komórkowych rodników hydroksylowych i peroksydację lipidów w nabłonku słuchowym, jak i prowadziła do zwiększenia przeżywalności komórek włosów.

Reakcje alergiczne

Itoh i inni [70] zademonstrowali, że picie wody bogatej w wodór ($0,9 \text{ mM}$) może złagodzić reakcję alergiczną typu natychmiastowego hamując fosforylację lub powiązaną z $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ i jej odgórnymi molekułami sygnałowymi, co z kolei hamuje aktywność oksydazy NADPH i redukuje generację nadtlenku wodoru (H_2O_2^-) [70]. Wskazuje to na to, iż korzystne właściwości wodoru nie wynikają jedynie z jego aktywności wychwytywania, lecz także z modulowania specyficznej gazowej ścieżki sygnałowej.

Metabolizm

Zespół metaboliczny charakteryzuje się kardiometabolicznymi czynnikami ryzyka, do których zaliczyć można otyłość, insulinooporność, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemię; wiąże się to z podwyższonym ryzykiem rozwinięcia choroby układu krążenia i cukrzycy typu II [71,72]; i wciąż jest poważnym problemem w Stanach Zjednoczonych. Ostatnio doniesiono, że stres oksydacyjny odgrywa kluczową rolę w patogenezie zespołu metabolicznego [73,74]. Przeprowadzono kilka badań wykazujących ochronne efekty wodoru względem zaburzeń metabolicznych. Kajiyama i inni [12] leczyli pacjentów z cukrzycą typu II za pomocą wodoru rozpuszczonego w wodzie (900 ml/dzień) przez 8 tygodni. Picie wody wodorem doprowadziło do znaczącego klinicznie zredukowania poziomu kilku biomarkerów stresu oksydacyjnego, łącznie z utlenioną lipoproteiną o małej gęstości (LDL), cholesterolem w osoczu i 8-izoprostanów w moczu, jak również do poprawy metabolizmu glukozy u pacjentów w cukrzycą typu II. Badanie pilotażowe przeprowadzone w Kanadzie zademonstrowało, że woda bogata w wodór produkowana poprzez wprowadzenie metalicznego magnezu do wody pitnej także okazała się skuteczna w łagodzeniu stresu oksydacyjnego u ludzi z potencjalnym zespołem metabolicznym [75]. Picie wody bogatej w wodór ($0,55 - 0,65 \text{ mM}$, $1,5 - 2 \text{ L/dzień}$) przez okres 8 tygodni doprowadziło do 39% wzrostu dysmutazy ponadtlenkowej enzymów antyoksydacyjnych oraz 43% spadku substancji reagujących z kwasem tiobarbiturowym w moczu. Co więcej, uczestnicy badania wykazali 8% wzrost cholesterolu-lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) i 13% spadku całkowitego cholesterolu/cholesterolu-HDL ze stanu bazowego do tygodnia 4. Dlatego też picie wody bogatej w wodór stanowi potencjalnie nową strategię terapeutyczną i zapobiegawczą w odpowiedzi na zespół metaboliczny.

Infekcje

Nadmierna produkcja ROS i zredukowany antyoksydacyjny system ochronny odgrywają ważną rolę w patogenezie zakażenia i posocznicy [76]. W 2001, Gharib i inni [19] odkryli, że oddychanie atmosferą wodorową wywiera ogromny wpływ przeciwpalny na myszy z przewlekłym urazem wątroby powiązanym z schistosomatozą, na co wskazywało mniejsze zwłóknienie, usprawniona hemodynamika, zwiększona aktywność syntezy tlenu azotu II, zwiększona aktywność enzymów antyoksydacyjnych, zmniejszony poziom nadtlenku lipidowego oraz zmniejszony poziom krążenia $\text{TNF-}\alpha$. Xie i inni [13], w roku 2009, zademonstrowali także, że leczenie gazowym wodorem łagodzi posocznice flory mieszanej i urazy organów wywołane posocznica u myszy dzięki zdolności gazowego wodoru do redukcji poziomu pola grupy wysokiej mobilności 1 (HMGB1) w surowicy i tkance.

Onkogeneza

Coraz więcej badań pozwoliło odkryć, że ludzkie komórki nowotworowe są w stanie produkować znacznie więcej ROS, niż nietransformowane linie komórkowe, co sprzyja dalszej onkogenezie i potencjalnie zwiększa proliferację komórek, syntezę DNA, angiogenezę, inwazję i przerzuty odległe [78-80]. W roku 1975, Dole i inni [81] zauważyli, że hiperbaryczna terapia wodorowa może zredukować rozmiar nowotworów skóry w porównaniu z grupą kontrolną. Saitoh i inni [82] odkryli, że woda bogata w wodór uzupełniona o nanokoloidy platyny, poprzez swą aktywność antyoksydacyjną, szybciej działała przeciw-utleniająco i preferencyjnie hamowała klonalny wzrost ludzkich komórek raka języka w porównaniu z komórkami zdrowymi.

Efekty radio-ochronne

Chociaż radioterapia jest klinicznie powszechnie stosowana w formie terapii przeciwnowotworowej lub w formie paliatywnej leczenia pewnych typów raka, wystawienie na działanie promieniowania jonizującego może doprowadzić do uszkodzeń komórek śródbłonna i apoptozy w przewodzie żołądkowo-jelitowym i układzie krwiotwórczym [83]. Qian i inni [84] odkryli, że potraktowanie komórek hodowli tkankowej za pomocą pożywki bogatej w wodór przed napromieniowaniem może znacznie opóźnić zniszczenie ludzkich limfocytów wywołane promieniowaniem (AHH-1), apoptozę komórek i zwiększyć ich żywotność in vitro. Ostry zespół radiacyjny powodowany jest uszkodzeniami tkanek organów poprzez nadmierne wystawienie na działanie promieniowania jonizującego. Ogólnie przyjęło się, że promieniowanie jonizujące wchodzi w interakcję z cząsteczkami wody w organizmie i powstają z niej różne aktywne wolne rodniki, z których aż ponad połowa to rodniki hydroksylowe. Ponieważ gazowy wodór jest w stanie selektywnie wychwytywać rodniki hydroksylowe, Liu i inni [86] zaproponowali, iż gazowy wodór, zwłaszcza w formie wody z wodorem, może pełnić obiecującą, kluczową rolę jako nowy czynnik radioochronny w medycynie zapobiegawczej.

Niepożądane skutki terapii wodorowej

Aby dostarczyć dowodów na bezpieczeństwo wodoru rozpuszczonego w wodzie (0,45–0,57 mM), Saitoh i inni [87] ocenili ewentualne niepożądane efekty wodoru rozpuszczonego w wodzie, w tym mutagenność, genotoksyczność in vivo i podprzewlekłą toksyczność w modelu szczurzym. (20 ml/kg/dzień przez 28 dni drogą infuzji dożołądkowej). Wystąpiło kilka statystycznie istotnych zmian w hematologii (np. ilość bazofili u samic szczurów) oraz parametrach klinicznych chemii (np. zmniejszona aminotransferaza asparaginianowa oraz aminotransferaza alaninowa u samców szczurów). Niemniej jednak, zmian tych nie uznano za biologicznie istotne, ponieważ różnice były nieznaczne, pojawiały się tylko u jednej z płci oraz zachodziły w normalnych zakresach klinicznych. Znaczny wzrost wagi bezwzględnej śledziony zauważono u samic w grupie leczonej wodą z wodorem, lecz stosunek wagowy śledziony względem ciała nie zmienił się i nie zaobserwowano również znaczących zmian w badaniu histopatologicznym lub sekcji zwłok.

U ludzi zaobserwowano podobne kliniczne parametry chemii, w tym spadek aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej oraz wzrost gammaglutamylotransferazy i bilirubiny całkowitej w grupie otrzymującej wodę pitną uzupełnioną wodorem. Wszystkie te parametry pozostały w akceptowalnym zakresie klinicznym. Co więcej, sześć zdarzeń niepożądanych, które spotkały czworo ludzi (20,0%) ocenił badacz i stwierdził, że mogą być powiązane z wystawieniem na działanie wodoru. Te niepożądane efekty to m.in. luźne stolce (u trzech z 20 osób), zwiększenie częstotliwości oddawania stolca (u jednej osoby), zgaga (u jednej osoby) i bóle głowy (u jednej osoby) [75].

Przyszłe kierunki badań

Koncepcja używania wodoru H_2 do celów terapeutycznych jest nową dziedziną badań. Dlatego posiadamy bardzo niewiele informacji na temat ścieżek i procesów regulowanych in vivo przez cząsteczkowy wodór. Biorąc po uwagę wszystkie zebrane już dane, korzystne efekty stosowania wodoru niewątpliwie spowodowane są, po części, ich właściwością wychwytywania rodników, choć bezpośrednio wychwytywanie wolnych rodników przez wodór należałoby jeszcze dokładniej zbadać. Jednak jedynie właściwość wychwytywania ROS raczej nie jest jedynym wyjaśnieniem działania klinicznego i należy spodziewać się występowania też innych mechanizmów biologicznych wodoru zwłaszcza jako cząsteczki sygnalizacyjnej. Przyszłe badania niezbędne są do wyjaśnienia szczegółowych mechanizmów działania wodoru jako cząsteczki biologicznej. Na podstawie wyników badań podstawowych, odpowiednio zaplanowane, wielkoskalowe i perspektywiczne badania kliniczne są pilnie uzasadnione, by zoptymalizować dawki, określenia czasowe i metody podawania. Co więcej, dogłębniejsze zrozumienie farmakokinetyki, biologii i toksyczności wodoru z pewnością pomoże nam skorzystać z potencjału ochronnego gazowego wodoru przed szerokim, powszechnym zastosowaniem klinicznym.

Streszczenie

Leczenie wodorem jest obiecującą potencjalną opcją terapeutyczną w leczeniu różnorodnych chorób. Inhalacja gazowego wodoru w formie terapii chorobowej od niedawna cieszy się zainteresowaniem. Choć wymagane są dalsze badania, wodór może wywrzeć ogromny wpływ jako nowe i innowacyjne narzędzia terapeutyczne, mogące sprostać niezaspokojonym potrzebom medycznym, które sprawiają obecnie poważne problemy zdrowotne.