

Российский научный журнал "Акушерство и гинекология" 09.2018 опубликовал статью "Молекулярный водород и репродукция". Статья рассказывает о результатах исследований по эффективности применения молекулярного водорода для восстановления репродуктивной функции у мужчин и женщин. Ссылка: <https://aig-journal.ru/.../Molekulyarnyi-vodorod-i-reprodukcii...>

Статьи на данном ресурсе предоставляются к прочтению на платной основе. Поэтому предлагаем Вам ознакомиться с содержимым непосредственно в этом посте:

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ВОДОРОД И РЕПРОДУКЦИЯ

Проведен анализ данных, имеющихся в современной литературе, о роли молекулярного водорода в составе комплексной терапии при субфертильности и бесплодии. Приводятся данные о возможных механизмах антиоксидантного действия молекулярного водорода, а также об имеющихся в клинической практике методах его применения. Представлены результаты отдельных исследований, демонстрирующих эффективность молекулярного водорода в терапии отдельных форм бесплодия. Результаты проводимых исследований подтверждают, что молекулярный водород является одним из перспективных антиоксидантных препаратов для использования в клинической практике. Для создания алгоритмов индивидуальной подготовки пациентов к беременности необходимо проведение дальнейших исследований достаточной мощности.

В течение последних десятилетий распространенность бесплодного брака неуклонно увеличивается, в первую очередь в развитых странах [1]. Около 15% супружеских пар репродуктивного возраста во всем мире имеют проблемы с зачатием ребенка, что в абсолютных цифрах составляет примерно 70 млн пар.

Тенденция к увеличению распространенности бесплодия может быть следствием различных причин: изменение репродуктивного поведения (откладывание деторождения на поздний репродуктивный возраст), высокая частота неинфекционных (генитальный эндометриоз, миома матки) и инфекционных (гонорея, хламидийная инфекция) гинекологических заболеваний. Факторы внешней среды, такие как загрязнение воздуха и почвы, контакт с различными химикатами, рассматриваются в качестве причины снижения, как женской, так и мужской фертильности [2]. Различные факторы образа жизни, такие как питание, наличие хронических заболеваний, стрессы, аллергии, курение и употребление алкоголя также рассматриваются как потенциальные причины снижения фертильности.

Окислительный стресс

Известно, что основным патофизиологическим механизмом негативного влияния внешних факторов на здоровье человека является развитие окислительного стресса. Окислительный стресс возникает вследствие дисбаланса между уровнем активных форм кислорода и активностью антиоксидантной системы организма, а процесс повреждения клетки в результате окисления приводит к гибели клетки и образованию конечных продуктов – в том числе свободных радикалов, замыкая формирование патологического круга [3]. Активные формы кислорода являются побочным продуктом метаболизма окислительного фосфорилирования. Избыток активных форм кислорода наблюдается при курении, загрязнении воздуха, воздействии ультрафиолетовых лучей, интенсивных нагрузках или эмоциональном стрессе.

Хронический окислительный стресс является доказанной причиной развития заболеваний, связанных с образом жизни, онкологических заболеваний и старения. Известна роль окислительного стресса в развитии нарушений репродуктивной системы: эндометриоза, синдрома поликистозных яичников, патозооспермии, ранних репродуктивных потерь, неудач экстракорпорального оплодотворения [4, 5].

Различные антиоксидантные препараты (витамины, минералы) часто назначаются пациентам с бесплодием при планировании естественной беременности или при подготовке к программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Целью назначения данных препаратов является увеличение фертильности и повышение эффективности ВРТ, однако целесообразность подобной терапии не определена. Опубликованный в 2013 году Кохрановский обзор, посвященный изучению эффективности различных антиоксидантов при подготовке к ВРТ субфертильных пациенток, не продемонстрировал значимого улучшения результатов лечения по сравнению с группой контроля [6].

Неблагоприятные изменения репродуктивного здоровья и отсутствие оптимальных методов обследования и лечения пациентов с бесплодием в условиях ухудшения общего здоровья диктуют необходимость поиска новых подходов в терапии и профилактике окислительного стресса.

Молекулярный водород

В 2000 году в литературе появились первые данные о свойствах водорода в терапии окислительного стресса [7].

При проведении дальнейших исследований было показано, что водород является мягким, но эффективным антиоксидантом [8].

Водород – самый распространенный элемент во вселенной; на его долю приходится около 89% всех атомов. Водород входит в состав практически всех органических веществ и присутствует во всех живых клетках, где по числу атомов на водород приходится почти 63%.

Молекула водорода (H_2) двухатомна, в одноатомной форме водород практически отсутствует на Земле. Водород – первый элемент периодической системы элементов. При нормальных условиях представляет собой нетоксичный газ без цвета, запаха и вкуса.

Ранее считалось, что молекулярный водород инертен и не выполняет каких-либо функций в клетках млекопитающих. В дальнейших исследованиях было показано, что молекулярный водород, поступая в желудочно-кишечный тракт, быстро попадает в системный кровоток, а затем проникает через различные гемато-тканевые барьеры. На клеточном уровне молекулярный водород диффундирует в цитозоль и может попадать в различные клеточные компартменты – митохондрии, гладкий эндоплазматический ретикулум, ядро [9]. Однако механизмы влияния молекулярного водорода на различные клеточные органеллы на сегодняшний день окончательно не изучены.

Водород является антиоксидантом, действие которого объясняется селективным снижением активности таких окислителей, как гидроксил радикал ($\bullet OH$) и пероксинитрит ($ONOO$). Кроме того, водород имеет цитопротективное действие [10].

В экспериментальных работах продемонстрировано, что водород связывается с гидроксильным радикалом ($\bullet OH$), но не с пероксидом водорода (H_2O_2) и оксидом азота (NO). Группа исследователей из Японии изучали антиоксидантные свойства водорода на модели клеток головного мозга крыс, индуцируя развитие окислительного стресса различными способами. В результате водород селективно восстанавливал гидроксильный радикал, наиболее цитотоксичный элемент реактивных форм кислорода (РФК), но не связывался с другими РФК, имеющими физиологическое значение [8]. Применение водорода предотвращало снижение митохондриального мембранного потенциала при добавлении антимицина А – ингибитора ферментов дыхательной цепи переноса электронов. Примечательно, что снижение уровня гидроксильного радикала было зарегистрировано в ядрах клеток головного мозга. Авторы рассматривают молекулярный водород как перспективный метод коррекции неврологических нарушений у человека.

Молекулярный водород обладает некоторыми преимуществами как потенциальная антиоксидантная молекула. Во-первых, это селективное воздействие на определенные РФК. Известно, что некоторые РФК в низких концентрациях являются сигнальными молекулами – регулируют процессы апоптоза, пролиферации и дифференцировки клеток. Соответственно, необоснованное использование высоких доз антиоксидантов может приводить к нарушению вышеупомянутых процессов [11].

Во-вторых, молекулярный водород обладает способностью преодолевать различные мембраны и с высокой скоростью проникать в органеллы клетки – в том числе ядро и митохондрии. Возможно, неэффективность других антиоксидантных молекул связана с невозможностью проникать через мембрану митохондрий [12].

В-третьих, ни в одном из опубликованных на сегодняшний день исследований не отмечено токсических эффектов молекулярного водорода [13].

Методы применения молекулярного водорода в клинической практике

Одним из первых методов использования молекулярного водорода в практической медицине были ингаляции газообразного водорода [14] с помощью аппарата для искусственной вентиляции легких, через лицевые маски или назальные канюли. Газообразный водород способен быстро попадать в системный кровоток при ингаляции, поэтому большинство

авторов считают целесообразным подобный способ терапии при развитии острого окислительного стресса (при ишемии, септических состояниях, после трансплантации внутренних органов). Доказано, что ингаляции газообразного водорода не влияют на артериальное давление [15].

Однако данный метод также имеет некоторые недостатки – необходимость нахождения в медицинском учреждении, что делает применение ингаляций газообразного водорода нецелесообразным для постоянной терапии.

Принципиально другим методом является пероральное употребление так называемой «водородной воды» – воды, обогащенной растворенным в ней водородом. Водородная вода не имеет цвета, вкуса и запаха, поэтому хорошо переносится различными группами пациентов. Производство водородной воды можно производить различными способами: растворение газообразного водорода в воде под высоким давлением, растворение водорода в воде путем электролиза, а также путем реакции необработанного магния с водой. Основным недостатком водородной воды является короткий период эффективной концентрации водорода в воде после ее получения (около 30 минут), при условии, что рекомендованный производителем объем потребления составляет около 1000 мл в сутки. Однако эти недостатки преодолимы при использовании специальных контейнеров, в которых эффективная концентрация водорода в воде сохраняется в течение нескольких суток.

Пероральное использование водородной воды является безопасным и удобным для пациентов методом, при соблюдении необходимых мер подходит для длительного применения. Тем не менее были разработаны другие методы применения водорода в медицине – например, введение водорода в составе внутривенных солевых растворов, в качестве глазных капель, в составе жидкости для гемодиализа, а также трансдермальное применение (теплые ванны с высокой концентрацией водорода в воде) [16, 17].

Молекулярный водород и мужская фертильность

Репродуктивная системы мужчины чувствительна к хроническому окислительному стрессу и хроническому воспалению. Различные антиоксиданты широко используются в рамках комплексной терапии мужского бесплодия, но далеко не всегда такая терапия оказывает клинически значимый эффект.

Группа японских ученых продемонстрировали, что применение молекулярного водорода положительно влияет на качество сперматозоидов человека *in vitro* [18].

Авторы изучали влияние молекулярного водорода и молекулярного азота на общую подвижность сперматозоидов в нативном эякуляте и в эякуляте после криоконсервации и оттаивания. Эффекта от применения молекулярного азота на подвижность сперматозоидов не наблюдали ни в одной из подгрупп. При этом воздействие водорода в течение 30–60 минут значительно увеличивало подвижность сперматозоидов, хотя эффект сохранялся в течение непродолжительного периода (3–4 часа). Обработка водородом также увеличивала мембранный потенциал митохондрий сперматозоидов.

T. Wang и соавт. показали, что концентрация сульфида водорода (H₂S) и экспрессия H₂S-продуцирующего фермента (цистатинин β-синтаза) значимо ниже в семенной плазме мужчин с патозооспермией (в особенности с астенозооспермией) и бесплодием по сравнению с контрольной группой фертильных мужчин. Кроме того, экспозиция к экзогенному H₂S приводила к повышению подвижности сперматозоидов у пациентов с астенозооспермией. Для дальнейшего изучения роли H₂S в развитии патозооспермии авторы создали модели животных (мышей), нокаутированных по гену цистатинин β-синтазы. В данной группе мышей наблюдали высокую частоту олиго- и олигоастенозооспермии; при этом использование экзогенного H₂S также приводило к значимому улучшению подвижности сперматозоидов [19].

Молекулярный водород и женская фертильность

Влияние молекулярного водорода на физиологию женской репродуктивной системы наиболее хорошо изучено на модели преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ).

В 2016 году ученые из Китая представили результаты исследования потенциальной эффективности воды, обогащенной водородом, у мышей с ятрогенной формой ПНЯ [20]. Для создания ятрогенной формы ПНЯ мышей иммунизировали компонентами гликопротеиновой оболочки ооцитов (ZP3 – zona pellucida glycoprotein 3). Все мыши были разделены на 4 группы: контроль (обычная вода, без ПНЯ), водород (водородная вода, без ПНЯ), модель (обычная вода+ПНЯ), модель-водород (водородная вода+ПНЯ).

Было показано, что вода, обогащенная водородом, повышает уровень антимюллерового гормона (АМГ) в сыворотке крови и снижает уровень апоптоза в клетках гранулезы у иммунизированных мышей. При этом среди мышей без ПНЯ значимой разницы в уровнях АМГ не наблюдалось, а при воздействии водородной воды на иммунизированных мышей, их уровень АМГ был сопоставим с уровнем АМГ у здоровых мышей (не иммунизированной контрольной группы). По мнению авторов, защитный эффект на овариальный резерв, описанный в работе, достигается за счет снижения апоптоза клеток гранулезы. То есть для поддержания овариальной функции важно предотвращение апоптоза гранулезных клеток. В условиях иммунной модели ПНЯ водородная вода значительно снижала индекс апоптоза клеток гранулезы, что способствовало достижению уровня, сравнимого со здоровыми мышами. Авторы отмечают существенные ограничения исследования: во-первых, малый объем выборки, во-вторых, благоприятное влияние водородной воды могло быть обусловлено блоком индукции ПНЯ с помощью ZP3, в-третьих, результаты получены на моделях животных.

Несмотря на потенциальную эффективность молекулярного водорода в составе комплексной терапии субфертильных пациенток, на сегодняшний день отсутствуют клинические исследования в данной области.

Заключение

Несмотря на быстрое развитие различных методов диагностики и лечения нарушений репродуктивной функции, распространенность бесплодия постоянно увеличивается, а эффективность программ ВРТ остается на стабильном уровне и не имеет тенденции к повышению. В связи с этим интерес исследователей вызывает поиск новых подходов, способных повысить показатели общего и репродуктивного здоровья пациентов, приводя к повышению эффективности лечения бесплодия без существенного увеличения затрат. Врачи различных специальностей (гинекологи, андрологи, эндокринологи) в дополнении к традиционным методам терапии бесплодия назначают различные антиоксидантные препараты.

Молекулярный водород является одним из наиболее перспективных антиоксидантных препаратов для использования в клинической практике. Молекулярный водород широко используется в составе комплексной терапии в неврологии, стоматологии, терапии и других областях клинической медицины. Не зарегистрировано каких-либо побочных эффектов при его применении. Следует учитывать, что молекулярные механизмы, лежащие в основе антиоксидантного воздействия водорода, изучены недостаточно, кроме того, первичные молекулярные мишени внутри клетки также неизвестны.

Все вышеперечисленное подчеркивает необходимость дальнейших исследований в данной области. В первую очередь, изучения требует проблема физиологии антиоксидантного и цитопротективного действия молекулярного водорода. Для создания алгоритмов индивидуальной подготовки пациентов к беременности необходимо проведение дальнейших исследований достаточной мощности.

Список литературы

1. Practice Committee of tAmerican Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2008; 90(5, Suppl.): S60.
2. Казанцева Е., Долгушина Н.В., Донников А.Е., Беднягин Л.А., Баранова Е.Е., Терешков П.П. Влияние пренатальной экспозиции бенз(а)пирена, стирола и формальдегида на массу тела при рождении в зависимости от полиморфизмов генов системы детоксикации. *Акушерство и гинекология.* 2016; 7: 68-78.
3. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Новичкова М.Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. *Успехи биологической химии.* 2014; 54: 299-348.
4. Agarwal A., Aponte-Mellado A., Premkumar B.J., Shaman A., Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction : a review. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 49.
5. Sedha S., Kumar S., Shukla S. Role of oxidative stress in male reproductive dysfunctions with reference to phthalate compounds. *Urol. J.* 2015; 12(5): 2304-16.
6. Mg S., Brown J., Clarke J., Rj H. Antioxidants for female subfertility (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; (8): CD007807.

7. Finkel T., Holbrook N. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000; 408(6809): 239-47.
8. Ohsawa I., Ishikawa M., Takahashi K., Watanabe M., Nishimaki K., Yamagata K. et al. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med.* 2007; 13(6): 688-94.
9. Dixon B.J., Tang J., Zhang J.H. The evolution of molecular hydrogen: a noteworthy potential therapy with clinical significance. *Med. Gas. Res. India*. 2013; 3(1): 10.
10. Ohta S. Molecular hydrogen as a preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacol. Ther.* 2014; 144(1): 1-11.
11. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L., Simonetti R., Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; (3): CD007176.
12. Smith R., Murphy M. Mitochondria-targeted antioxidants as therapies. *Discov. Med.* 2011; 11(57): 106-14.
13. Kimura H. Hydrogen sulfide: from brain to gut. *Antioxid. Redox Signal.* 2010; 12(9): 1111-23.
14. Guo W., Kan J., Cheng Z., Chen J., Shen Y., Xu J. et al. Hydrogen sulfide as an endogenous modulator in mitochondria and mitochondria dysfunction. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012; 2012: 878052.
15. Polhemus D., Lefer D. Emergence of hydrogen sulfide as an endogenous gaseous signaling molecule in cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2015; 114(4): 730-7.
16. Sun Q., Cai J., Liu S., Liu Y., Xu W., Tao H. et al. Hydrogen-rich saline provides protection against hyperoxic lung injury. *J. Surg. Res.* 2011; 165(1): 43-9.
17. Kubota M., Shimmura S., Kubota S., Miyashita H., Kato N., Noda K. et al. Hydrogen and N-acetyl-L-cysteine rescue oxidative stress-induced angiogenesis in a mouse corneal alkali-burn model. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52(1): 427-33.
18. Nakata K., Yamashita N., Noda Y., Ohsawa I. Stimulation of human damaged sperm motility with hydrogen molecule. *Med. Gas. Res. India*. 2015; 5(1): 2.
19. Wang J., Wang W., Li S., Han Y., Zhang P., Meng G. et al. Hydrogen sulfide as a potential target in preventing spermatogenic failure and testicular dysfunction. *Antioxid. Redox Signal.* 2018; 28(16): 1447-62.
20. He X., Wang S.Y., Yin C.H., Wang T., Jia C.W., Ma Y.M. Hydrogen-rich water exerting a protective effect on ovarian reserve function in a mouse model of immune premature ovarian failure induced by zona pellucida 3. *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2016; 129(19): 2331-7.

Поступила 08.12.2017

Принята в печать 22.12.2017

Об авторах / Для корреспонденции

Сыркашева Анастасия Григорьевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б. В. Леонова, ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117485, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: a_syrkasheva@oparina4.ru

Долгушина Наталия Витальевна, д.м.н., руководитель службы научно-организационного обеспечения ФГБУ НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117485, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

Для цитирования: Сыркашева А.Г., Долгушина Н.В. Молекулярный водород и репродукция. *Акушерство и гинекология*. 2018; 9: 20-3.

<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.20-23>