

Є. Р. Луців, Т. Я. Ярошенко
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДНЮ ПРИ ЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСАХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Вступ. Сприятливий вплив молекулярного водню (H_2 , диводню) було підтверджено на багатьох моделях захворювань і в дослідженнях на людях протягом останнього десятиліття, а кількість рецензованих статей про водневу біомедицину перевищила 800, починаючи із 2005 року і дотепер. Для оцінювання терапевтичного потенціалу H_2 було проведено понад два десятки клінічних випробувань. Було продемонстровано, що застосування додаткового молекулярного водню покращує низку клінічних ознак за різних захворювань. Це нервово-м'язові, нейродегенеративні та психічні захворювання, серцево-судинні захворювання, метаболічний синдром і діабет, гострі травми м'яких тканин і шкірні патології, захворювання нирок, запальні захворювання і рак. Зараз активно ведуться дослідження щодо доцільності застосування в разі Covid-19, а також щодо застосування з метою покращення витривалості спортсменів, навіть є дослідження, де йдеться про здатність водневої води сповільнювати старіння людського організму.

Мета дослідження – висвітлити загальні характеристики та терапевтичні властивості молекулярного водню, механізми взаємодії з організмом водню та сполук із ним, стратегії введення в організм, а також доцільність застосування в разі наявності нейродегенеративних розладів на прикладі конкретних захворювань (хвороба Паркінсона, Альцгеймера, розсіяний склероз і судинна деменція).

Висновки. Аналіз літературних джерел показав, що молекулярний водень і сполуки з ним (сірководень і комплексна терапія в поєднанні з оксидом азоту) виявляють виразну антиоксидантну та нейропротекторну дію, що робить доцільним їх використання в допоміжній терапії в разі нейродегенеративних захворювань.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: молекулярний водень; окисний стрес; нейродегенеративні захворювання; гідрогенізована вода; оксид азоту.

Молекулярний водень (H_2) – найлегший і найпоширеніший елемент в атмосфері Землі. Його розглядають як новий тип природного антиоксиданту з низькою здатністю вступати в реакцію з більшістю біомолекул, що має потенційні терапевтичні ефекти. Фактично молекулярний водень при вдиханні може швидко дифундувати через альвеоли у кров і циркулювати по всьому тілу під час дихання. Потім, з огляду на його низьку відносну молекулярну масу і відсутність полярності, H_2 може швидко проникати через клітинну мембрану і дифундувати в цитоплазму, ядро й інші органели, деякою мірою взаємодіяти з ними. Окрім того, диводень проходить через гематоенцефалічний бар'єр, тоді як більшість антиоксидантних сполук не мають такої проникної здатності. Як м'який газ H_2 не виявляє цитотоксичності в організмі, а також не має прямого впливу на фізіологічні показники, як-от температура тіла, кров'яний тиск, рН або pO_2 [1]. Однак він може відігравати протизапальну й антиоксидантну роль, безпосередньо впливати на транспорт електронів у мітохондріях

і нейтралізувати окиснювальний стрес, з метою зменшення пошкодження мітохондрій або шляхом балансування гомеостазу внутрішньоклітинного середовища та впливу на транскрипцію ключових регуляторних білків запалення [2; 3].

У 2007 р. японський учений виявив, що вдихання низьких концентрацій H_2 може значно пригнічувати церебральні ішемічно-реперфузійні (далі – I/R) пошкодження й інсульти в щурів шляхом буферизації окисного стресу [4]. З того часу біомедичні ефекти H_2 , головним чином антиоксидантні, протизапальні та протиапоптичні, досліджувалися і продовжують надалі вивчатись у багатьох клітинних, тваринних і клінічних дослідженнях. Водневу терапію нещодавно було включено до протоколу ведення пацієнтів із COVID-19 у Китаї (Китайські клінічні рекомендації (7-е видання) щодо діагностики та лікування пневмонії COVID-19, видані Національною комісією охорони здоров'я Китаю). На основі обширних експериментальних і клінічних досліджень було виявлено, що вдихання суміші 66,6% H_2 і 33,3% кисню значно знижує швидкість погіршення

респіраторної функції легень у разі нової коронавірусної інфекції, розвиток емфіземи та запальних реакцій у легеневій тканині за наявності різних гострих і хронічних захворювань [2], а також щодо застосування з метою покращення витривалості спортсменів [5], навіть є дослідження, де йдеться про здатність водневої води сповільнювати старіння людського організму [6].

Шляхи надходження молекулярного водню в організм. Стратегії введення H_2 у тваринних моделях і дослідженнях на людях умовно поділяють на три типи: вдихання газу H_2 , уживання води, у якій розчинений H_2 (так звана гідрогенізована вода), та ін'єкції розчиненого H_2 у фізіологічному розчині. Нещодавно також були розроблені системи доставки наноматеріалів. Однак ефекти всіх стратегій доставки залежать від розчинності H_2 у воді, фізіологічному розчині або крові. У сучасних технологіях часто поєднують використання води, насиченої гідрогеном, з оксидом азоту. Таке поєднання пояснюється тим, що молекулярний водень регулює рівень NO завдяки зменшенню надмірного вироблення (наприклад, у результаті пригнічення активності iNOS), а також його збільшенню (наприклад, через посилення активності eNOS). Саме тому регулювання молекулярним воднем NO має вирішальне значення: з одного боку – для посилення його корисних терапевтичних ефектів, а з іншого – для пом'якшення шкідливих наслідків [2].

Останнім часом усе частіше, особливо в неврології, почали використовувати сполуку гідроген сульфід, оскільки сірководень (H_2S) був визначений як модулятор запалення, окисного стресу, з нейропротекторною дією. Сірководень (H_2S), що виробляється ендогенними джерелами, підтримується на низькому рівні в центральній нервовій системі (далі – ЦНС). Однак за наявності розладів, що впливають на ЦНС, було виявлено порушення біосинтетичного та катаболічного шляхів метаболізму H_2S [7]. За нейродегенеративних станів використання сполук, що вивільняють H_2S , продемонструвало нейропротекторну роль у разі введення у фізіологічних концентраціях (приблизно від 20 до 300 мкМ) [8]. Незважаючи на опис численних молекулярних механізмів, потенціал сполук на основі H_2S у лікуванні або профілактиці неврологічних розладів, залишається невирішеною низка проблем, зокрема і швидке вивільнення H_2S , його швидкий метаболізм *in vivo*, ефективна здатність сполук на основі

H_2S проникати через гематоенцефалічний бар'єр (далі – ГЕБ), а також оптимізація лабораторних методів вимірювання рівнів H_2S у тканинах і клітинах.

Найбільш практичним методом введення молекулярного водню в організм є вживання води, насиченої H_2 , що забезпечує зручність і доступність терапії. Проте цей підхід має обмеження, зумовлені низькою розчинністю молекулярного водню у воді [9]. За нормального атмосферного тиску та кімнатної температури насичення розчиненого водню досягає 0,78 мМ (1,57 мг/л) [10]. Цей чинник є важливим, оскільки часто ускладнює досягнення необхідної дози H_2 для повного терапевтичного ефекту. Окрім того, варто враховувати, що воднева вода потребує негайного використання через короткий час збереження концентрації H_2 , а також значні втрати (>90%) водню під час нормального видиху [11]. Це свідчить про значне поглинання H_2 у шлунково-кишковому тракті та кровоносній системі, з подальшим транспортуванням до легень і видиханням. Водночас розподіл водню між різними органами та тканинами після споживання водневої води є нерівномірним, а проникнення H_2 у клітини мозку за цього методу введення залишається мінімальним [12], що може мати принципове значення для визначення показань до його клінічного застосування.

Альтернативним методом введення H_2 в організм є застосування ін'єкцій або інфузій ізотонічного розчину натрію хлориду, насиченого воднем [13]. Цей метод має як переваги, так і недоліки. Зокрема, він забезпечує точне дозування H_2 , можливість використання різних концентрацій, підвищену біодоступність для органів-мішеней і локалізовану дію на окремі ділянки тканин, але водночас пов'язаний із ризиком інвазивності, потенційним інфікуванням і потребує участі кваліфікованого медичного персоналу. Застосування розчинів H_2 здійснюється переважно внутрішньовенно для пацієнтів або внутрішньочеревно в експериментальних дослідженнях на лабораторних тваринах [14]. На нашу думку, клінічний потенціал цього шляху введення ще не повністю розроблений, про що свідчить багатий досвід внутрішньовенної озонотерапії, також заснованої на дії медичного газу [15].

Як згадувалося раніше, різні шляхи введення відрізняються не тільки за своєю близькістю до точки впливу, але і за своєю фармакокінетикою [9]. Зокрема, було виявлено, що концентрація водню у крові швидко

зростає після інгаляції, але через 3 хв після припинення вона знижується до 1/40 пікового значення. До того ж кількість водню в артеріальній крові завжди перевищує таку у венозній крові, що може свідчити про дифузію газу у тканини [16]. Установлено, що пікові концентрації H_2 за інгаляції та споживання водневої води досягаються в однаковий час (наприклад, через 10–30 хв залежно від дози або концентрації). Проте тривалість перебування H_2 в організмі до повернення до базового рівня перевищує 30 хвилин. Зазначається, що вплив на молекулярні каскади, як-от експресія NF- κ B та інших регуляторних білків у печінковій тканині, є більш вираженим у разі застосування водневої води. Окрім того, комбінування її споживання з інгаляцією H_2 значно підсилює цей ефект [17]. Цікаво, що тканинна концентрація H_2 була значно вищою та зберігалася протягом більш тривалого часу після вдихання порівняно із прийомом водневої води [12]. У разі внутрішньовенного введення ізотонічних розчинів, насичених воднем, пікове значення концентрації H_2 у видихуваному повітрі досягається вкрай швидко, приблизно за 1 хвилину [18].

Отже, натеper існує широкий спектр шляхів уведення молекулярного водню в організм, що різняться не тільки топічними та фізико-хімічними параметрами, але й фармакокінетикою дії молекули.

Окиснювальний стрес – це стан, у якому надмірна кількість активних форм кисню (далі – АФК) перевантажує біологічну антиоксидантну здатність, що призводить до порушення гомеостазу АФК і пошкодження клітин. Для клітин важливо підтримувати помірний рівень АФК для виконання нормальних фізіологічних функцій, отже, надмірний рівень АФК спричиняє окиснювальне пошкодження ДНК, мітохондрій і ліпідів, що може призвести до загибелі клітин [19]. Окиснювальний стрес також може спричинити запальні реакції, які можуть ще більше посилити окиснювальний стрес, що, як наслідок, може призвести до хронічного запалення, патологічні стани якого провокують різні захворювання, зокрема й серцево-судинні [20], метаболічний синдром і діабет [21; 22], нейродегенеративні розлади, рак [23] тощо [24]. Тому немає сумнівів, що окиснювальний стрес відіграє центральну роль у патогенезі деяких хронічних захворювань, а як уже доведено, поширені розлади, як-от гіпертонія, діабет, атеросклероз і розсіяний склероз, пов'язані саме з окиснювальним стресом. Важливо

розуміти, терапевтичні стратегії повинні бути спрямовані саме на зменшення утворення активних форм кисню, а не просто на призначення антиоксидантів.

Молекулярний водень контролює трансдукцію сигналу й експресію генів, пригнічує прозапальні цитокіни та зменшує виробництво активних форм кисню, що власне і призводить до активації антиоксидантного транскрипційного ядерного чинника, пов'язаного з еритроїдним фактором 2 (Nrf2) (що регулює виробництво детоксикаційних ферментів, зокрема, S-трансферазу глутатіону, і гальмує сигнальні фактори (NF- κ B)) [25]. Як було згадано раніше, доведено, що молекулярний водень має пом'якшувальні властивості в разі виникнення окиснювального стресу клітин завдяки своїм протизапальним і антиапоптозним властивостям, оскільки із цим зменшенням окиснених макромолекул відбувається зменшення пошкоджень клітин і мітохондрій [26].

Водень діє як терапевтичний антиоксидант, вибірково зменшує цитотоксичні радикали кисню, зокрема й гідроксильний радикал ($\cdot$ OH) і пероксинітрит (ONOO $^-$), чим і зумовлена, як було сказано раніше, здатність молекулярного водню знижувати окиснювальний стрес, а також запобігати гіперліпідемії, тому його особливо доречно використовувати для профілактики та лікування захворювань серцево-судинної та нервової систем [2; 27]. Як відомо, нейроцити, наприклад, мають високий рівень метаболізму, який призводить до постійного утворення вільних радикалів унаслідок окиснювальних реакцій. Очевидно, що під час перебігу будь-яких захворювань головного чи спинного мозку антиоксидантний захист значно послаблюється, що спричиняє руйнацію структури нейроцитів і навіть може спричинити загальну інтоксикацію організму.

Як ідеальний антиоксидант водень має деякі переваги: він може проникати через біомембрани і дифундувати в цитозоль, мітохондрії та ядро, саме таким чином він здатний захищати ядерну ДНК і мітохондрії, водночас зменшувати окисне пошкодження, яке виникає між біологічними молекулами та гідроксильними радикалами [2; 28]. Із цим зменшенням окиснених макромолекул, відповідно, відбувається зменшення пошкоджень клітин і мітохондрій. Ще одна додаткова перевага водню полягає в тому, що навіть у високих концентраціях він не виявляє цитотоксичності і є абсолютно безпечним для організму.

Проте нинішні обмеження водневої терапії включають складність досягнення довготривалого ефективного накопичення водню у вогнищі захворювання за допомогою традиційних шляхів уведення, як-от інгаляція газоподібного водню, пероральне вживання води, збагаченої воднем, ін'єкції збагаченого воднем фізіологічного розчину. Це пов'язано з низькою розчинністю водню, яка становить приблизно 1,6 ppm [29].

Роль водню має велике значення для модуляції критичних клітинних функцій, зокрема нейронів, астроцитів і мікроглії. Ці функції включають активацію програми апоптозу, транспорт іонів і мобілізацію кальцію, які беруть участь в ексайтотоксичності. Отже, дві основні причини загибелі нейронів – це ексайтотоксичність і апоптоз. Функція мітохондрій у процесі апоптозу має велике значення. Безліч апоптичних шляхів беруть свій початок із мітохондрій. Дихальний ланцюг мітохондрій, який генерує клітинну енергію шляхом окисного фосфорилування, відповідає за більшість АФК, включаючи основний АФК, що утворюється, супероксид-аніон, дисфункція мітохондрій, що визначається як порушення виробництва клітинної енергії, апоптоз і надмірне утворення АФК є кінцевим загальним патогенетичним механізмом як за старіння, так і в разі наявності нейродегенеративних захворювань, як-от хвороба Альцгеймера (далі – ХА), хвороба Паркінсона (далі – ХП), розсіяний склероз (далі – РС), бічний аміотрофічний склероз (далі – БАС) та багато інших [30].

Неполярна природа і низька молекулярна маса (2 Да) молекулярного водню полегшують його проникнення через біологічні мембрани. Це має особливе значення для центральної нервової системи (ЦНС), оскільки водень може проникати через мембрани, що утворюють гематоенцефалічний бар'єр (далі – ГЕБ), який відіграє вирішальну роль у захисті ЦНС. Унікальні характеристики молекулярного водню включають його здатність проникати через мембрани ГЕБ і отримувати необмежений доступ до ЦНС, який мають лише кілька інших терапевтичних агентів. Спостережувані ефекти водню також були пов'язані із пригніченням набряку мозку і неврологічного дефіциту. Окрім того, було виявлено, що H_2 зменшує набряк мозку і зменшує об'єм інфаркту в моделі неонатальної черепно-мозкової травми в мишей. Інші дослідження продемонстрували, що введення додаткового молекулярного водню

покращує клінічні характеристики в пацієнтів з нервово-м'язовими та нейродегенеративними захворюваннями [31].

Проте в розгляді механізмів, що лежать в основі протизапальних ефектів молекулярного водню в мозку, важливо враховувати як нейроімунологічні взаємодії, так і перехресні перешкоди з окисним стресом, наприклад, помітні захисні ефекти, опосередковані воднем, включають буферизацію окисного стресу, зниження регуляції стресу ендоплазматичного ретикулу (далі – ЕР), інгібування апоптозу, пригнічення запальних реакцій і регуляцію механізмів аутофагії.

Проте в нервовій системі молекулярний водень не тільки відіграє важливу роль у контексті окиснювального стресу, діє як потенційний поглинач вільних радикалів, а ще й як модулятор внутрішньоклітинної сигналізації, опосередкованої протеїнкіназами. Цій сигнальній ролі сприяють фізичні властивості молекулярного водню, а саме його здатність легко дифундувати по тканинах і клітинах. Отже, водень можна вважати газоподібною сигнальною молекулою, яку можна порівняти з NO-. Важливо відзначити, що хоча молекулярний водень може зменшувати окиснювальний стрес, він не здатний безпосередньо усувати функціонально важливі сигнальні АФК [32]. У низці досліджень задокументовано, що молекулярний водень може здійснювати свої ефекти, впливаючи на кілька протеїнкіназ у ЦНС. Вплив водню на сигналізацію не є односпрямованим; було продемонстровано як стимулюючу, так і інгібуючу роль молекулярного водню в активації окремих протеїнкіназних каскадів [33]. Клітинні ефекти молекулярного водню, як видається, опосередковуються кількома внутрішньоклітинними протеїнкіназними шляхами, особливо виразними у взаємодії із ЦНС є шлях PI3K/Akt та Wnt/ β -катеніну (Wnt/ β -catenin (Wingless-type mouse mammary tumor virus integration site family member/beta catenin), які пов'язані із глікогенсинтетазою кіназою 3 β (GSK3 β), ферментом, що відіграє ключову роль у регуляції клітинного ендогенного апоптозу [34].

Отже, зазначених вище даних досить, щоб припустити, що водень (а також сполуки з ним) доцільно використовувати з нейропротекторною ціллю, а також для зниження виразності симптомів нейродегенеративних захворювань або із загальнозміцнювальною метою. Нижче наведено механізми корисної взаємодії з організмом молекулярного водню (та його сполуки) за

деяких поширених нейродегенеративних захворювань.

Судинна деменція (далі – СД) – це клінічно та генетично гетерогенна група захворювань головного мозку, за яких когнітивні порушення пов'язані із цереброваскулярною патологією. Було продемонстровано, що аутофагія, механізм самоканібалізації, відіграє роль у прогресуванні СД. Молекулярний водень відомий своїми потужними антиоксидантними, антиапоптичними та протизапальними властивостями, як не дивно, також залучений до аутофагії [35].

Дане дослідження продемонструвало, що вода, збагачена воднем (так звана гідрогенізована вода), була ефективною для полегшення просторового навчання й уповільнення погіршення пам'яті. Також було виявлено, що водень гальмує втрату та скорочення нейронів в області CA1 гіпокампа, що можна порівняти з ефектом лікування донепезилом. Окрім того, результати показали, що диводень помітно підвищує співвідношення експресії Bcl-2/Bax і знижує рівень експресії розщепленої каспази-3 в гіпокампі щурів із СД. Окрім того, електронна мікроскопія продемонструвала, що молекулярний водень зменшує кількість аутофагосом. Також зазначається, що гадрогенізована вода зменшувала підвищене співвідношення експресії LC3-II/I та Beclin 1 і помітно підвищувала експресію p62. Спостерігалось, що рівні FoxO1 (основного медіатора регуляції аутофагії) і Atg7 були явно знижені в гіпокампі щурів із двосторонньою оклюзією загальної сонної артерії (2VO), які отримували активну водневу терапію [36].

Спостережуване збільшення переокисного окиснення заліза та ліпідів і супутнє зниження рівня відновленого глутатіону в чорній субстанції пацієнтів із хворобою Паркінсона (ХП) дозволяє припустити, що окисний стрес може відігравати деяку роль у патогенезі ХПЗ моменту першого опису хвороби Паркінсона (ХП), також нейротоксини 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (MPTP) і 6-гідроксидопамін (6-OHDA), як було доведено, індукують патологію Паркінсона. Результати досліджень на тваринах із використанням цих нейротоксинів показали, що окиснювальний стрес є основною причиною клітинного апоптозу в дофамінергічних нейронах і має велике значення для нього [37]. Багато досліджень було зосереджено на зниженні окиснювального стресу як терапевтичної стратегії в боротьбі з даною хворобою.

У дослідженнях було продемонстровано, що молекулярний водень (H₂) зменшує окиснювальний стрес і втрату дофамінергічних нейронів у моделі хвороби Паркінсона на мишах. У цих тваринних моделях введення нейротоксину призводило до зменшення кількості дофамінергічних нейронів у компактній чорній субстанції, а також нервових термінальних волокон у стріатумі. Однак було продемонстровано, що воднева вода значно зменшує втрату як тіл, так і волокон нейронів порівняно зі звичайною водою. У мишей, які отримували MPTP, хронічне введення через осмотичний мінінасос призводило до втрати нейронів і порушень поведінки, що підтверджується тестом у відкритому полі. Окрім того, щури, яким вводили 6-OHDA, також демонстрували поведінкові порушення, що оцінювали за допомогою ротародного тесту. Було виявлено, що введення водню покращує поведінкові порушення як у моделі MPTP, так і в моделі 6-OHDA, проте водень не детоксикує безпосередньо 6-OHDA, а виявляє відстрочений захисний ефект для дофамінергічних клітин. Із цих спостережень можна зробити висновок, що воднева вода здатна запобігати поведінковим змінам, які вважаються основним симптомом за наявності ХП [38].

Уживання водневої води на постійній основі до і під час введення MPTP мало значний нейропротекторний ефект. Уживання водневої води навіть після введення MPTP також зменшувало нейротоксичні пошкодження [39]. Хвороба Паркінсона вважається нейродегенеративним захворюванням, що прогресує. Тому існує гіпотеза, що щоденне вживання водневої води може запобігти прогресуванню хвороби, а також появі нейродегенерації, сприятиме появі нових функціональних нейронних зв'язків.

З досліджень відомо, що дисфункція мітохондрій, спричинена окисним стресом, відіграє важливу роль у патогенезі хвороби Альцгеймера (ХА). Молекула водню, яка має унікальні антиоксидантні властивості, здатна вибірково поглинати високоцитотоксичні активні форми кисню, такі як -ОН. Це свідчить про те, що він може бути потенційним засобом лікування ХА шляхом зменшення окисного стресу. Проте нині не існує ефективного методу безперервного й ефективного накопичення водню, що вводиться, у мозку хворих на ХА через його низьку розчинність.

Є дослідження, у якому розроблялися малорозмірні наночастинки гідриду Pd (PdH)

для доставки великої кількості водню та його постійного вивільнення *in situ* в мозку за ХА. Ефект каталітичного гідрування Pd дозволяє вивільненому водню з наночастинок PdH демонструвати високу біологічну відновлюваність, ефективно очищаючи цитотоксичний -ОН самокаталітичним способом. Біологічно відновлювальний водень здатний відновлювати мітохондріальну дисфункцію, запобігати утворенню й агрегації Аβ, перешкоджати синаптичному та нейронному апоптозу, а також стимулювати енергетичний метаболізм нейронів шляхом усунення окиснювального стресу й активації антиоксидантного шляху, що, як наслідок, покращує когнітивні порушення в мишей з АД [40]. Дана пропонується стратегія наномедицини відкриває новий шлях до лікування ХА, проте досі не використовується.

Розсіяний склероз – це запальне захворювання, за якого активні форми кисню (АФК), що беруть участь в ізоляції нервових клітин головного та спинного мозку, незворотно пошкоджуються, порушуючи зв'язок між різними компонентами нервової системи. Цей процес призводить до появи широкого спектра ознак і симптомів, найпоширенішим із яких є парестезія. Тяжкість імунної реакції, а також розташування і розмір бляшок є визначальними чинниками розвитку рухових і вегетативних симптомів із боку спинного мозку. Патофізіологія РС охоплює низку взаємопов'язаних компонентів, зокрема й судинні, окиснювально-відновні, нейродегенеративні та запальні/автоімунні процеси [41]. Щодо доцільності використання саме молекулярного водню з метою нормалізації процесів окисно-відновних реакцій і виявлення нейропротекторної дії

ведуться дискусії, оскільки не вдається довести ефективність. Проте в наш час активно запроваджується технологія використання сірководню з метою зменшення поширення дегенеративних змін мієлінової оболонки.

Також відзначається, що H_2S особливо ефективний у використанні з метою пом'якшення нейродегенеративних захворювань, які виникають у хворих із цукровим діабетом. Окиснювальний стрес у хворих на цукровий діабет призводить до дисфункції під час секреції інсуліну в нервовій системі, що призводить до нейродегенерації, як-от діабетична периферична нейропатія (далі – ДПН). Дисфункція периферичного нерва за наявності ЦД спостерігається із симптомами в дистальній частині, яка містить до 75% уражень унаслідок захворювання. Зниження регуляції шванівських клітин, агрегація сорбіту під час сигналізації поліолового шляху, інактивація Na^+/K^+ сигналізації й індукований гіперглікемією окисдаивний стрес є причинними факторами нейропатії в головному мозку [42]. За оцінками, приблизно у 50% осіб із цукровим діабетом спостерігаються неврологічні ускладнення, які є найбільш поширеними супутніми захворюваннями, пов'язаними із цим станом.

Термін «окисний стрес», як було сказано раніше, уживається для опису ефектів, які є наслідком надмірного утворення активних форм кисню (АФК) і активних форм азоту. Найвідоміші АФК й активні форми азоту включають перекис водню (H_2O_2), супероксид ($O_2^{\cdot-}$), гідроксил ($\cdot OH$), оксид азоту ($NO\cdot$) та пероксинітрит ($ONOO^-$), які генерують вільні радикали через свою нестабільність (рис. 1) [43].

Проте вплив окисного стресу можна пом'якшити за допомогою антиоксидантних

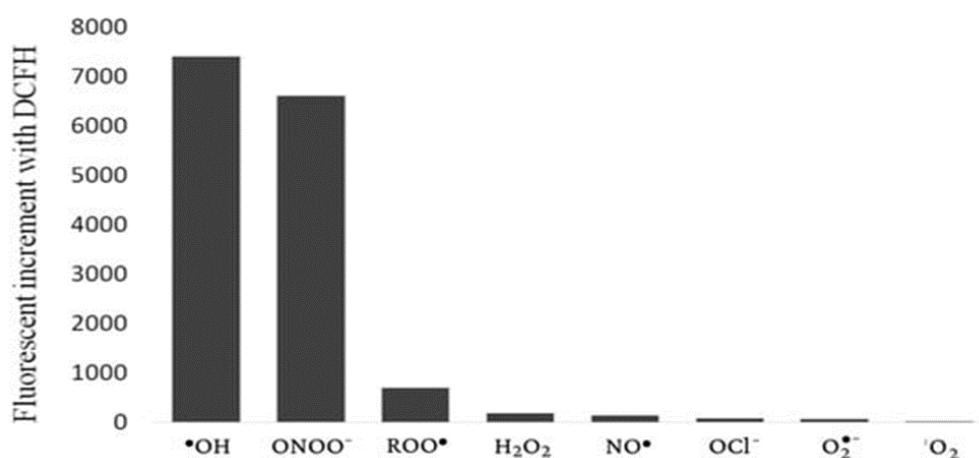


Рис. 1. Відносний окислювальний потенціал деяких біоокислювачів [43]

молекул. Сірководень (H_2S) відіграє деяку роль в антиоксидантній функції через його участь у ферментативних шляхах. Наприклад, супероксиддисмутаза (СОД)1, СОД2, глутатіон (GSH), глутатіонпероксидаза (GPx) і каталаза (КАТ) є ферментами, які забезпечують H_2S -опосередковану антиоксидантну функцію. Оцінювання окисного стресу у разі РС показує, що індукований гіперглікемією оксидативний стрес призводить до збільшення продукції H_2O_2 та перекисного окиснення ліпідів за участю протеїнкінази С (РКС), а також до накопичення просунутих кінцевих продуктів глікації (AGEs), які пригнічують регенерацію аксонів [44].

Отже, давно доведено, що H_2S може пом'якшити вплив окиснювального стресу на нервові клітини. H_2S є ендogenousним біологічним медіатором, який виробляється ферментами цистатіонін- β -синтази (CBS), цистатіонін-гамма-ліази (CSE), цистеїнамінотрансферази та 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази (3MST). Сірководень та комплексна терапія в поєднанні з оксидом азоту виявляють виразну антиоксидантну та нейропротекторну дію, що робить доцільним їх використання в допоміжній терапії за наявності нейродегенеративних захворювань. Використання молекулярного водню без утворення сполук з іншими елементами не спричиняє такого ефекту, хоч і виявляє деяку нейропротекторну дію [45].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Breathing Hydrogen-Oxygen Mixture Decreases Inspiratory Effort in Patients with Tracheal Stenosis / Zi-Qing Zhou et al. *Respiration*. 2018. Vol. 97. № 1. P. 42–51. <https://doi.org/10.1159/000492031>.
2. Роль молекулярного водню та оксиду азоту в патогенезі Covid-19 / О. С. Покотило та ін. *Medical and Clinical Chemistry*. 2021. № 1. С. 93–100. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2021.i1.12119>.
3. Ostojic S. M. Targeting molecular hydrogen to mitochondria: Barriers and gateways. *Pharmacological Research*. 2015. Vol. 94. P. 51–53. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.02.004>.
4. Redox Effects of Molecular Hydrogen and Its Therapeutic Efficacy in the Treatment of Neurodegenerative Diseases / Md Habibur Rahman et al. *Processes*. 2021. Vol. 9. № 2. P. 308. <https://doi.org/10.3390/pr9020308>.
5. Effects of 7-day intake of hydrogen-rich water on physical performance of trained and untrained subjects / Rafael Timyn et al. *Biology of Sport*. 2020. <https://doi.org/10.5114/biolSport.2020.98625>.
6. The effects of 6-month hydrogen-rich water intake on molecular and phenotypic biomarkers of aging in older adults aged 70 years and over: A randomized controlled pilot trial / Dragana Zanini et al. *Experimental Gerontology*. 2021. Vol. 155. P. 111574. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111574>.
7. Hydrogen Sulphide-Based Therapeutics for Neurological Conditions: Perspectives and Challenges/Amir H. Sharif et al. *Neurochemical Research*. 2023. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03887-y>.
8. Munteanu C. Hydrogen Sulfide: An Emerging Regulator of Oxidative Stress and Cellular Homeostasis: A Comprehensive One-Year Review / Constantin Munteanu et al. *Antioxidants*. 2023. Vol. 12. № 9. P. 1737. <https://doi.org/10.3390/antiox12091737>.
9. Hydrogen, a Novel Therapeutic Molecule, Regulates Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis / Yan Tian et al. *Frontiers in Physiology*. 2021. Vol. 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.789507>.
10. Effects of hydrogen-rich water prepared by alternating-current-electrolysis on antioxidant activity, DNA oxidative injuries, and diabetes-related markers / R. Asada et al. *Medical Gas Research*. 2020. Vol. 10. № 3. P. 0. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.296041>.
11. Oral Administration of Si-Based Agent Attenuates Oxidative Stress and Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model: A Novel Hydrogen Administration Method / M. Kawamura et al. *Frontiers in Medicine*. 2020. Vol. 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00095>.
12. Estimation of the hydrogen concentration in rat tissue using an airtight tube following the administration of hydrogen via various routes / C. Liu et al. *Scientific Reports*. 2014. Vol. 4. № 1. <https://doi.org/10.1038/srep05485>.
13. Fu Z., Zhang J. Molecular hydrogen is a promising therapeutic agent for pulmonary disease. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*. 2022. Vol. 23. № 2. P. 102–122. <https://doi.org/10.1631/jzus.b2100420>.
14. Molecular hydrogen: A potential radioprotective agent / Q. Hu et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020. Vol. 130. P. 110589. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110589>.
15. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19 / G. Martinez-Sanchez et al. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9. № 5. P. 389. <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>.
16. Pharmacokinetics of a single inhalation of hydrogen gas in pigs / M. Sano et al. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15. № 6. P. e0234626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234626>.
17. Simultaneous oral and inhalational intake of molecular hydrogen additively suppresses signaling pathways in rodents / S. Sobue et al. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2015. Vol. 403. № 1–2. P. 231–241. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2353-y>.
18. Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen – comprehensive review of 321 original articles / M. Ichihara et al. *Medical Gas Research*. 2015. Vol. 5. № 1. <https://doi.org/10.1186/s13618-015-0035-1>.
19. Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function / Claudia Lennicke et al. *Molecular Cell*. 2021. Vol. 81. № 18. P. 3691–3707. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.08.018>.

20. Analysis of the effect of health insurance on health care utilization in Rwanda: a secondary data analysis of Rwandan integration living condition survey 2016-2017 (EICV 5) / Roger Muremyi et al. *PAMJ – One Health*. 2021. Vol. 4. <https://doi.org/10.11604/pamj-oh.2021.4.10.25256>.
21. Hydrogen therapy: recent advances and emerging materials / Zheng Jiang et al. *Biomaterials Science*. 2024. <https://doi.org/10.1039/d4bm00446a>.
22. The Effects of Hydrogen-Rich Water on Blood Lipid Profiles in Metabolic Disorders Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis / Hamid Jamialahmadi et al. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2024. Vol. 22. № 3. <https://doi.org/10.5812/ijem-148600>.
23. A Systematic Review of Molecular Hydrogen Therapy in Cancer Management / Muhammad Nooraiman Zufayri Mohd Noor et al. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2023. Vol. 24. № 1. P. 37–47. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2023.24.1.37>.
24. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? / Tarique Hussain et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016. Vol. 2016. P. 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>.
25. Intake of Molecular Hydrogen in Drinking Water Increases Membrane Transporters, p-Glycoprotein, and Multidrug Resistance-Associated Protein 2 without Affecting Xenobiotic-Metabolizing Enzymes in Rat Liver / Hsien-Tsung Yao et al. *Molecules*. 2019. Vol. 24. № 14. P. 2627. <https://doi.org/10.3390/molecules24142627>.
26. Hydrogen-rich water reduces inflammatory responses and prevents apoptosis of peripheral blood cells in healthy adults: a randomized, double-blind, controlled trial / Minju Sim et al. *Scientific Reports*. 2020. Vol. 10. № 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68930-2>.
27. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases / Li Ge et al. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. № 60. P. 102653–102673. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21130>.
28. The Impact of Hydrogen Inhalation Therapy on Blood Reactive Oxygen Species Levels: A Randomized Controlled Study / Mohamed Chair et al. *Free Radical Biology and Medicine*. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.07.010>.
29. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications / Zewen Liu et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. Vol. 2017. P. 1–11. <https://doi.org/10.1155/2017/2525967>.
30. Neuroprotective effects of hydrogen inhalation in an experimental rat intracerebral hemorrhage model / Kyu-Sun Choi et al. *Brain Research Bulletin*. 2018. Vol. 142. P. 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.07.006>.
31. Hydrogen protects against chronic intermittent hypoxia induced renal dysfunction by promoting autophagy and alleviating apoptosis / Peng Guan et al. *Life Sciences*. 2019. Vol. 225. P. 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.005>.
32. A New Approach for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders. Molecular Hydrogen Significantly Reduces the Effects of Oxidative Stress / Tyler W. LeBaron et al. *Molecules*. 2019. Vol. 24. № 11. P. 2076. <https://doi.org/10.3390/molecules24112076>.
33. Cuadrado A. Pharmacological targeting of GSK-3 and NRF2 provides neuroprotection in a preclinical model of tauopathy / Antonio Cuadrado et al. *Redox Biology*. 2018. Vol. 14. P. 522–534. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.010>.
34. Autophagy and Akt/CREB signalling play an important role in the neuroprotective effect of nimodipine in a rat model of vascular dementia / Ming Hu et al. *Behavioural Brain Research*. 2017. Vol. 325. P. 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.053>.
35. FoxO1-mediated autophagy plays an important role in the neuroprotective effects of hydrogen in a rat model of vascular dementia / Xin Jiang et al. *Behavioural Brain Research*. 2019. Vol. 356. P. 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.05.023>.
36. Neuroprotective effects of hydrogen sulfide in Parkinson's disease / Haitao Shen et al. *Medical Gas Research*. 2023. P. 0. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.385945>.
37. Role of Gasotransmitters in Oxidative Stresses, Neuroinflammation, and Neuronal Repair / Ulfuara Shefa et al. *BioMed Research International*. 2017. Vol. 2017. P. 1–15. <https://doi.org/10.1155/2017/1689341>.
38. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases / Ewa Niedzielska et al. *Molecular Neurobiology*. 2015. Vol. 53. № 6. P. 4094–4125. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9337-5>.
39. Sustained release of bioactive hydrogen by Pd hydride nanoparticles overcomes Alzheimer's disease / Lei Zhang et al. *Biomaterials*. 2019. Vol. 197. P. 393–404. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.01.037>.
40. New Insights in the Mechanisms of Impaired Redox Signaling and its Interplay with Inflammation and Immunity in Multiple Sclerosis / D. Michalickova et al. *Physiological Research*. 2020. P. 1–19. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934276>.
41. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association / Rodica Pop-Busui et al. *Diabetes Care*. 2016. Vol. 40. № 1. P. 136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.
42. Hydrogen sulfide is neuroprotective in Alzheimer's disease by sulphydrating GSK3 β and inhibiting Tau hyperphosphorylation / Daniel Giovinazzo et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021. T. 118. № 4. P. e2017225118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2017225118>.
43. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases / Sha Li et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015. Vol. 16. № 11. P. 26087–26124. <https://doi.org/10.3390/ijms161125942>.
44. Protective effect of hydrogen sulfide on oxidative stress-induced neurodegenerative diseases / NaYoung Jeong et al. *Neural Regeneration Research*. 2020. Vol. 15. № 2. P. 232. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.265543>.
45. Kumar Mohit, Sandhir Rajat. Hydrogen Sulfide in Physiological and Pathological Mechanisms in Brain. *CNS & Neurological Disorders. Drug Targets*. 2018. Vol. 17. № 9. P. 654–670. <https://doi.org/10.2174/1871527317666180605072018>.

REFERENCES

1. Zhou, Z.-Q., Zhong, C.-H., Su, Z.-Q., Li, X.-Y., Chen, Y., Chen, X.-B., Tang, C.-L., Zhou, L.-Q., & Li, S.-Y. (2018). Breathing Hydrogen-Oxygen Mixture Decreases Inspiratory Effort in Patients with Tracheal Stenosis. *Respiration*, 97 (1), 42–51. <https://doi.org/10.1159/000492031>.
2. Pokotylo, O. S., Korda, M. M., Kravchuk, Y. S. (2021). Rol molekuliarnoho vodniu ta oksydu azotu v patohenezi Covid-19 [The role of molecular hydrogen and nitric oxide in the pathogenesis of Covid-19]. *Medical and Clinical Chemistry*, (1), 93–100. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2021.i1.12119>.
3. Ostojic, S. M. (2015). Targeting molecular hydrogen to mitochondria: Barriers and gateways. *Pharmacological Research*, 94, 51–53. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.02.004>.
4. Rahman, M. H., Bajgai, J., Fadrique, A., Sharma, S., Trinh, Thi T., Akter, R., Goh, S. H., Kim, C.-S., Lee, K.-J. (2021). Redox Effects of Molecular Hydrogen and Its Therapeutic Efficacy in the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Processes*, 9 (2), 308. <https://doi.org/10.3390/pr9020308>.
5. Timon, R., Olcina, G., Gonzalez-Custodio, A., Camacho-Cardenosa, M., Camacho-Cardenosa, A., & Guardado, I. (2020). Effects of 7-day intake of hydrogen-rich water on physical performance of trained and untrained subjects. *Biology of Sport*. <https://doi.org/10.5114/biolSport.2020.98625>.
6. Zanini, D., Todorovic, N., Korovljev, D., Stajer, V., Ostojic, J., Purac, J., Kojic, D., Vukasinovic, E., Djordjeviski, S., Sopic, M., Guzonjic, A., Ninic, A., Erceg, S., & Ostojic, S. M. (2021). The effects of 6-month hydrogen-rich water intake on molecular and phenotypic biomarkers of aging in older adults aged 70 years and over: A randomized controlled pilot trial. *Experimental Gerontology*, 155, 111574. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111574>.
7. Sharif, A. H., Iqbal, M., Manhoosh, B., Gholampoor, N., Ma, D., Marwah, M., & Sanchez-Aranguren, L. (2023). Hydrogen Sulphide-Based Therapeutics for Neurological Conditions: Perspectives and Challenges. *Neurochemical Research*. <https://doi.org/10.1007/s11064-023-03887-y>.
8. Munteanu, C., Turnea, M. A., & Rotariu, M. (2023). Hydrogen Sulfide: An Emerging Regulator of Oxidative Stress and Cellular Homeostasis: A Comprehensive One-Year Review. *Antioxidants*, 12 (9), 1737. <https://doi.org/10.3390/antiox12091737>.
9. Tian, Y., Zhang, Y., Wang, Y., Chen, Y., Fan, W., Zhou, J., Qiao, J., Wei, Y. (2021). Hydrogen, a Novel Therapeutic Molecule, Regulates Oxidative Stress, Inflammation, and Apoptosis. *Frontiers in Physiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.789507>.
10. Asada, R., Tazawa, K., Sato, S., & Miwa, N. (2020). Effects of hydrogen-rich water prepared by alternating-current-electrolysis on antioxidant activity, DNA oxidative injuries, and diabetes-related markers. *Medical Gas Research*, 10 (3), 0. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.296041>.
11. Kawamura, M., Imamura, R., Kobayashi, Y., Taniguchi, A., Nakazawa, S., Kato, T., Namba-Hamano, T., Abe, T., Uemura, M., Kobayashi, H., & Nonomura, N. (2020). Oral Administration of Si-Based Agent Attenuates Oxidative Stress and Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model: A Novel Hydrogen Administration Method. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00095>.
12. Liu, C., Kurokawa, R., Fujino, M., Hirano, S., Sato, B., & Li, X.-K. (2014). Estimation of the hydrogen concentration in rat tissue using an airtight tube following the administration of hydrogen via various routes. *Scientific Reports*, 4 (1). <https://doi.org/10.1038/srep05485>.
13. Fu, Z., & Zhang, J. (2022). Molecular hydrogen is a promising therapeutic agent for pulmonary disease. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, 23 (2), 102–122. <https://doi.org/10.1631/jzus.b2100420>.
14. Hu, Q., Zhou, Y., Wu, S., Wu, W., Deng, Y., & Shao, A. (2020). Molecular hydrogen: A potential radioprotective agent. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 130, 110589. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110589>.
15. Martinez-Sánchez, G., Schwartz, A., & Di Donna, V. (2020). Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants*, 9 (5), 389. <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>.
16. Sano, M., Ichihara, G., Katsumata, Y., Hiraide, T., Hirai, A., Momoi, M., Tamura, T., Ohata, S., & Kobayashi, E. (2020). Pharmacokinetics of a single inhalation of hydrogen gas in pigs. *PLOS ONE*, 15 (6), e0234626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234626>.
17. Sobue, S., Yamai, K., Ito, M., Ohno, K., Ito, M., Iwamoto, T., Qiao, S., Ohkuwa, T., & Ichihara, M. (2015). Simultaneous oral and inhalational intake of molecular hydrogen additively suppresses signaling pathways in rodents. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 403(1–2), 231–241. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2353-y>.
18. Ichihara, M., Sobue, S., Ito, M., Ito, M., Hirayama, M., & Ohno, K. (2015). Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen – comprehensive review of 321 original articles. *Medical Gas Research*, 5 (1). <https://doi.org/10.1186/s13618-015-0035-1>.
19. Lennicke, C., Cocheme, H. M. (2021). Redox metabolism: ROS as specific molecular regulators of cell signaling and function. *Molecular Cell*, 81 (18), 3691–3707. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.08.018>.
20. Muremyi, R., Dominique, H., Niragire, F., Ignace, K., & Abayisenga, S. (2021). Analysis of the effect of health insurance on health care utilization in Rwanda: a secondary data analysis of Rwandan integration living condition survey 2016–2017 (EICV 5). *PAMJ – One Health*, 4. <https://doi.org/10.11604/pamj-oh.2021.4.10.25256>.
21. Jiang, Z., Ainiwaer, M., Liu, J., Ying, B., Luo, F., & Sun, X. (2024). Hydrogen therapy: recent advances and emerging materials. *Biomaterials Science*. <https://doi.org/10.1039/d4bm00446a>.
22. Mohd Noor, M. N. Z., Alauddin, A. S., Wong, Y. H., Looi, C. Y., Wong, E. H., Madhavan, P., Yeong, C. H. (2023). A Systematic Review of Molecular Hydrogen Therapy in Cancer Management. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 24 (1), 37–47. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2023.24.1.37>.
23. Jamialahmadi, H., Khalili-Tanha, G., Rezaei-Tavirani, M., & Nazari, E. (2024). The Effects of Hydrogen-Rich Water on Blood Lipid Profiles in Metabolic Disorders Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis.

International Journal of Endocrinology and Metabolism, 22 (3). <https://doi.org/10.5812/ijem-148600>.

24. Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C. B., & Rahu, N. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>.

25. Yao, H.-T., Yang, Y.-H., & Li, M.-L. (2019). Intake of Molecular Hydrogen in Drinking Water Increases Membrane Transporters, p-Glycoprotein, and Multidrug Resistance-Associated Protein 2 without Affecting Xenobiotic-Metabolizing Enzymes in Rat Liver. *Molecules*, 24 (14), 2627. <https://doi.org/10.3390/molecules24142627>.

26. Sim, M., Kim, C.-S., Shon, W.-J., Lee, Y.-K., Choi, E. Y., & Shin, D.-M. (2020). Hydrogen-rich water reduces inflammatory responses and prevents apoptosis of peripheral blood cells in healthy adults: a randomized, double-blind, controlled trial. *Scientific Reports*, 10 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68930-2>.

27. Ge, L., 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. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21130>.

28. Chair, M., Al Aani, H., Lafci Fahrioglu, S., Ben Hamda, C., Fahrioglu, U., & Degheidy, T. (2024). The Impact of Hydrogen Inhalation Therapy on Blood Reactive Oxygen Species Levels: A Randomized Controlled Study. *Free Radical Biology and Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.07.010>.

29. Liu, Z., Zhou, T., Ziegler, A. C., Dimitrion, P., & Zuo, L. (2017). Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2017/2525967>.

30. Choi, K. S., Kim, H. J., Do, S. H., Hwang, S. J., Yi, H. J. (2018). Neuroprotective effects of hydrogen inhalation in an experimental rat intracerebral hemorrhage model. *Brain Research Bulletin*, 142, 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.07.006>.

31. Guan, P., Sun, Z.-M., Luo, L.-F., Zhou, J., Yan S., Zhao Y.-S., Yu, F.-Y., An, J.-R., Wang, N., & Ji, E. S. (2019). Hydrogen protects against chronic intermittent hypoxia induced renal dysfunction by promoting autophagy and alleviating apoptosis. *Life Sciences*, 225, 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.005>.

32. LeBaron, T. W., Kura, B., Kalocayova, B., Tribulova, N., & Slezak, J. (2019). A New Approach for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders. Molecular Hydrogen Significantly Reduces the Effects of Oxidative Stress. *Molecules*, 24 (11), 2076. <https://doi.org/10.3390/molecules24112076>.

33. Cuadrado, A., Kьgler, S., & Lastres-Becker, I. (2018). Pharmacological targeting of GSK-3 and NRF2 provides neuroprotection in a preclinical model of tauopathy. *Redox Biology*, 14, 522–534. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.10.010>.

34. Hu, M., Liu, Z., Lv, P., Wang, H., Zhu, Y., Qi, Q., & Xu, J. (2017). Autophagy and Akt/CREB signalling play an important role in the neuroprotective effect of nimodipine in a rat model of vascular dementia. *Behavioural*

Brain Research, 325, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.11.053>.

35. Jiang, X., Niu, X., Guo, Q., Dong, Y., Xu, J., Yin, N., Qi, Q., Jia, Y., Gao, L., He, Q., & Lv, P. (2019). FoxO1-mediated autophagy plays an important role in the neuroprotective effects of hydrogen in a rat model of vascular dementia. *Behavioural Brain Research*, 356, 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.05.023>.

36. Shen, H., Yu, Z., Ye, Y., Xu, J., Chen, G. (2023). Neuroprotective effects of hydrogen sulfide in Parkinson's disease. *Medical Gas Research*, 0. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.385945>.

37. Shefa, U., Yeo, S. G., Kim, M.-S., Song, I. O., Jun, J., Jeong, N. Y., Huh, Y. (2017). Role of Gasotransmitters in Oxidative Stresses, Neuroinflammation, and Neuronal Repair. *BioMed Research International*, 2017, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2017/1689341>.

38. Niedzielska, E., Smaga, I., Gawlik, M., Moniczewski, A., Stankowicz, P., Pera, J., Filip, M. (2015). Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, 53 (6), 4094–4125. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9337-5>.

39. Zhang, L., Zhao, P., Yue, C., Jin, Z., Liu, Q., Du, X., He, Q. (2019). Sustained release of bioactive hydrogen by Pd hydride nanoparticles overcomes Alzheimer's disease. *Biomaterials*, 197, 393–404. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.01.037>.

40. Michalickova, D., Sima, M., Slanar, O. (2020). New Insights in the Mechanisms of Impaired Redox Signaling and its Interplay with Inflammation and Immunity in Multiple Sclerosis. *Physiological Research*, 1–19. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934276>.

41. Pop-Busui, R., Boulton, A. J. M., Feldman, E. L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R. A., Sosenko, J. M., & Ziegler, D. (2016). Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40 (1), 136–154. <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>.

42. Giovannazzo, D., Bursac, B., Sbodio, J. I., Nalluru, S., Vignane, T., Snowman, A. M., Albacarys, L. M., Sedlak, T. W., Torregrossa, R., Whiteman, M., Filipovic, M. R., Snyder, S. H., & Paul, B. D. (2021). Hydrogen sulfide is neuroprotective in Alzheimer's disease by sulfhydrating GSK3 β and inhibiting Tau hyperphosphorylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118 (4), e2017225118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2017225118>.

43. Li, S., Tan, H.-Y., Wang, N., Zhang, Z. J., Lao, L., Wong, C. W., & Feng, Y. (2015). The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16 (11), 26087–26124. <https://doi.org/10.3390/ijms161125942>.

44. Jeong N., Jung J., & Tabassum R. (2020). Protective effect of hydrogen sulfide on oxidative stress-induced neurodegenerative diseases. *Neural Regeneration Research*, 15 (2), 232. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.265543>.

45. Kumar, M. Hydrogen Sulfide in Physiological and Pathological Mechanisms in Brain / Mohit Kumar, Rajat Sandhir. *CNS & Neurological Disorders – Drug Targets*. 2018. Vol. 17, № 9. P. 654–670. <https://doi.org/10.2174/1871527317666180605072018>.

E. R. Lutsiv, T. Y. Yaroshenko
I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

THE ROLE OF MOLECULAR HYDROGEN IN NEURODEGENERATE PROCESSES (LITERATURE REVIEW)

Summary

Introduction. The beneficial effects of molecular hydrogen (H_2 , hydrogen) have been confirmed in many disease models and human studies over the past decade, and the number of peer-reviewed articles on hydrogen biomedicine has exceeded 800 since 2005. More than two dozen clinical trials have been conducted to assess the therapeutic potential of H_2 . It has been demonstrated that the use of additional molecular hydrogen improves a number of clinical signs in various diseases. These include neuromuscular, neurodegenerative and mental diseases, cardiovascular diseases, metabolic syndrome and diabetes, acute soft tissue injuries and skin pathologies, kidney disease, inflammatory diseases and cancer. Research is currently underway on the feasibility of using it for Covid-19, as well as for improving the endurance of athletes, and there are even studies claiming that hydrogen water can slow down the aging of the human body.

The aim of the study. To highlight the general characteristics and therapeutic properties of molecular hydrogen, the mechanisms of interaction with the body of hydrogen and its compounds, strategies for administration into the body, as well as the feasibility of using it in neurodegenerative disorders on the example of specific diseases (Parkinson's disease, Alzheimer's disease, multiple sclerosis and vascular dementia).

Conclusions. The analysis of the literature showed that molecular hydrogen and its compounds (hydrogen sulfide and complex therapy in combination with nitric oxide) have a pronounced antioxidant and neuroprotective effect, which makes it advisable to use them in adjuvant therapy for neurodegenerative diseases.

KEY WORDS: molecular hydrogen; oxidative stress; neurodegenerative diseases; hydrogenated water; nitric oxide.