

Molekularni vodonik u sportskoj medicini: Nove terapijske mogućnosti

Sažetak:

U posljednje dve decenije molekularni vodonik se pojavio kao novo terapijsko sredstvo, sa antioksidativnim, antiinflamatornim i antiapoptoznim delovanjem dokazanim na mnoštvu modela životinjskih bolesti i humanih studija. Blagotvorni efekti molekularnog vodonika u kliničkom okruženju posebno se prate kod bolesti izazvanih oksidativnim stresom, kao što su dijabetes melitus, infarkt moždanog stabla, reumatoidni artritis ili neurodegenerativne bolesti. Brojne nedavne studije su dokazale da molekularni vodonik utiče na transdukciju ćelijskog signala i ponaša se kao alkilirajući agens, a ovi novootkriveni mehanizmi delovanja potencijalno mogu još više proširiti njegovu primenu u kliničkoj medicini. Terapija vodonikom može biti posebno efikasna i predstavljati specifičan inovativni tretman za oksidativni stres izazvan vežbanjem i sportske povrede, sa potencijalom za poboljšanje performansi prilikom vežbanja. Ovaj tekst će sumirati nedavne rezultate istraživanja u vezi sa kliničkim aspektima upotrebe molekularnog vodonika, ističući njegovu primenu u oblasti sportske medicine.

Uvod:

Vodonik je najlakši hemijski element i prisutan je u svemiru u najvećem procentu. Ulazi u sastav vode i svih organskih jedinjenja prisutnih na Zemlji zbog svoje mogućnosti da lako formira kovalentne veze sa većinom nemetala. Na standardnim uslovima za temperaturu i pritisak vodonik je bezbojan dvoatomski gas (molekulske formule H_2), bez mirisa i ukusa, netoksičan i vrlo zapaljiv. Molekularni vodonik je vrlo malo prisutan u Zemljinoj atmosferi zbog svoje male molekulske mase. Od kada ga je Henry Cavendish otkrio 1766. godine vodonik se koristio u proizvodnji organskih hemijskih proizvoda, preradi fosilnih goriva i proizvodnji poluprovodnika. Međutim, njegova uloga u biološkim reakcijama živih organizama je manje poznata. U prirodi, H_2 uglavnom nastaje anaerobnim putem kroz metabolizam nekoliko mikroorganizama kao sredstvo za izbacivanje redukujućih ekvivalenata u biohemijskim reakcijama (npr. fermentacija piruvata). Bakterije prisutne u ljudskim crevima proizvode H_2 kao rezultat fermentacije neapsorbovanih ugljenih hidrata, aktivnošću enzima hidrogenaze, a ovako nastali H_2 eliminiše se putem gasova ili preko respiratornog sistema. H_2 je imao reputaciju biološki inertnog gasa, sa malim kapacitetom za reakcije sa većinom biomolekula. Međutim, istraživanja poslednjih godina otkrila su nekoliko fizioloških uloga molekula vodonika kod ljudi.

Odavno je poznato da H_2 ima veliki hemijski afinitet za slobodne oksidirajuće radikale, kao što su hidroksilni radikal i oksidni radikalski jon. Ohsawa et al. [Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, Watanabe M, Nishimaki K, Yamagata K, Katsura K, Katayama Y, Asoh S, Ohta S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat Med* 2007; 13: 688–694] je pokazao da se H_2 može koristiti kao efikasan antioksidans kod kultura ljudskih ćelija. Zahvaljujući svojoj sposobnosti brzog širenja kroz membranu, dolazi u kontakt i reaguje sa citotoksičnim reaktivnim vrstama kiseonika (ROS) i na taj način štiti od oksidativnog oštećenja. Štaviše, molekularni vodonik bi mogao selektivno da hvata hidroksilne radikale koji su najcitotoksičniji od svih ROS, uz očuvanje drugih ROS (npr. radikali azotnih oksida, vodonik peroksid) koji su važni u ćelijskoj fiziologiji i održavanju homeostaze. Ovo naglašava važnost H_2 kao selektivnog hvatača ROS-a koji pravi razliku između štetnih i korisnih ROS. Kroz moć koja zavisi od antioksidativnog dejstva, molekularni vodonik bi mogao da pokaže antiinflamatorno, antiapoptozno i antialergijsko dejstvo. Nedavno je sugerisana i dodatna biološka uloga endogenog H_2 u ljudskom organizmu – molekularni vodonik je predstavljen kao četvrti signalni gasoviti molekul u ćelijama, na sličan način kao što su to NO, CO i H_2S . Doprinosi transdukciji signala, H_2 može regulisati ekspresiju gena i fosforilaciju nekoliko signalnih proteina, što se uobičajeno ne dovodi u vezu sa oksidativnim stresom. Takođe, rastvoreni H_2 (npr. vodeni rastvor H_2 , voda bogata vodonikom) dobijen reakcijom magnezijuma sa vodom može imati alkilirajući efekat na krv. Ova ključna otkrića okarakterisala

su H₂ kao agens sa značajnom primenom u medicini, a već postojeća saznanja o njegovoj fiziologiji, bioraspodivnosti i terapijski potencijal beleže sve veći rast u protekloj deceniji. Ovaj tekst će rezimirati nedavne rezultate istraživanja koji se tiču kliničkog aspekta upotrebe H₂, sa akcentom na primenu H₂ u oblasti sportske medicine i nauke o vežbanju.

Pregled upotrebe vodonika u medicini:

Vodonik je prvi put korišćen u eksperimentalnoj medicini pre oko 40 godina. Dole i saradnici [Dole M, Wilson FR, Fife WP. *Hyperbaric hydrogen therapy: a possible treatment for cancer. Science* 1975; 190: 152–154] izložili su albino miševe bez dlake sa karcinomom skvamoznih ćelija hiperbaričnoj mešavini koja je sadržala 2,5 % kiseonika i 97,5 % vodonika. Zabeležena je regresija tumora, što je dovelo u pitanje da li bi se terapija vodonikom takođe mogla pokazati značajnom u tretmanu različitih medicinskih stanja. 1994. godine Abraini i kolege [Abraini JH, Gardette-Chauffour MC, Martinez E, Rostain JC, Lemaire C. *Psychophysiological reactions in humans during an open sea dive to 500 m with a hydrogen-helium-oxygen mixture. J Appl Physiol* 1994; 76: 1113–1118] zabeležili su prvu primenu vodonika kod ljudi kako bi ublažili neke od simptoma nervnog sindroma visokog pritiska kod ronilaca na velikim dubinama. Od tada, efekti vodonika su opsežno proučavani i dokumentovani za mnoštvo eksperimentalnih modela bolesti i humanih bolesti. Izraženi efekti u istraživanjima na ljudima se posebno uočavaju kod bolesti posredovanih oksidativnim stresom, uključujući cerebralni infarkt, karcinom jetre, hronične upale kod pacijenata na hemodijalizi, inflamatorne i mitohondrijalne miopatije, metabolički sindrom, dijabetes melitus, Parkinsonovu bolest i reumatoidni artritis. Jedna studija je pokazala da nema korisnih efekata upotrebe H₂ kod uroloških pacijenata. Istraživanja vodonika u kliničkom okruženju su prilično nova i sve odobrene studije objavljene su u proteklih 5 godina. Do sada, efikasnost molekularnog vodonika je procenjena za nekoliko ljudskih bolesti, a ukupno je objavljeno 10 radova u recenziranim časopisima. Iako je većina kliničkih studija otkrila blagotvorne efekte H₂ na različite biohemijske pokazatelje oksidativnog stresa i/ili antioksidativnog kapaciteta u serumu i urinu, samo nekoliko studija je procenilo kliničke karakteristike i/ili promenu opšteg stanja pacijenata. Većina studija je procenjivala efekte H₂ nakon kratkotrajne primjene (8 nedelja ili kraće), tokom kojih su pacijenti bili upoznati sa preparatom koji uzimaju i koje su imale relativno mali broj ispitanika. Pored toga, količina H₂ koju su dobijali klinički pacijenti nije bila standardizovana i čini se da je bila nezavisna od veličine odgovora. Manjak zavisnosti između doze i odgovora mogao bi da sugerise na odsustvo uzročne veze. Očekuje se da će više studija razjasniti mnoga pitanja u vezi sa H₂ terapijom, uključujući krivu zavisnosti doza-odgovor i dugoročne kliničke efekte u velikom broju patologija, koristeći prospektivne nasumične kontrolisane studije i sistematsko prikupljanje najboljih dostupnih dokaza. Ovo će pomoći kliničarima da ovo inovativno terapijsko sredstvo iskoriste za različite medicinske potrebe.

Upotreba vodonika u sportskoj medicini:

Razlog za upotrebu H₂ u sportu uglavnom je njegovo antioksidativno dejstvo. Zbog činjenice da intenzivno vežbanje rezultira prekomernom produkcijom ROS i dolazi do oštećenja tkiva posredovanog slobodnim radikalima, upotreba snažnog antioksidansa kao što je H₂ može smanjiti oksidativni stres i poremećaje povezane sa ROS (npr. umor, mikro povrede, upala, preterano vežbanje). Osim toga, voda bogata vodonikom ima visoku pH vrednost koja može biti od koristi u acidozi izazvanoj vežbanjem, koja je čest metabolički poremećaj kod osoba koje su fizički aktivne. Ove studije su u ovom tekstu detaljno proučene. Osim toga, trenutno je u toku ispitivanje terapijskog efekta H₂ za sportske povrede i za sad pokazuje povoljne odgovore.

Upotreba molekularnog vodonika u oksidativnom stresu izazvanom vežbanjem:

Kako disanje troši kiseonik, ROS se svakodnevno stvaraju unutar našeg tela. Ovi reaktivni molekuli su dobro poznati po tome što imaju dvostruku ulogu u organizmu, kao štetne, ali i kao korisne vrste. U normalnim fiziološkim uslovima, ROS imaju važnu ulogu u ćelijskoj signalizaciji i homeostazi. S druge strane, prekomerna proizvodnja ROS-a uzrokovana vežbanjem i smanjena funkcija antioksidativnih

odbrambenih sistema igraju važnu ulogu kod kontraktilne disfunkcije skeletnih mišića koja rezultira slabošću mišića i zamorom. Istraživanja koja su u toku nastavljaju da istražuju mehanizme kojima oksidansi utiču na kontraktilna svojstva skeletnih mišića, a takođe proučavaju intervencije koje bi bile sposobne da zaštite mišiće od disfunkcije posredovane oksidansima. Zbog svoje male molekulske mase, H₂ izuzetno brzo difunduje u tkiva i hvata toksične ROS, što ga čini vrlo pogodnim kandidatom za primenu kod sportista koji pate od štetnog oksidativnog stresa. Aoki i saradnici [Aoki K, Nakao A, Adachi T, Matsui Y, Miyakawa S. Pilot study: effects of drinking hydrogen-rich water on muscle fatigue caused by acute exercise in elite athletes. *Med Gas Res* 2012; 2: 12] su ispitivali efekte H₂ na oksidativni stres i zamor mišića uzrokovan akutnim vežbanjem kod 10 mladih fudbalera. Izveli su placebo-kontrolisanu, dvostruko-slepu, unakrsnu studiju na sportistima koji su bili podvrgnuti submaksimalnim biciklističkim vežbama (75% maksimalnog unosa kiseonika), maksimalnoj mišićnoj aktivnosti (100 ponavljanja maksimalne izokinetičke ekstenzije kolena) i kojima je zatim uzet uzorak krvi. Sportisti su konzumirali 1500 mL vode bogate vodonikom ili placebo 24h pre vežbanja. Autori su merili 8 fizioloških markera kako bi procenili zamor mišića izazvan oksidativnim stresom nakon akutnog vežbanja. U odnosu na placebo, voda bogata vodonikom značajno je smanjila nivo laktata u krvi nakon vežbanja i to za približno 1 mmol/L. Maksimalni obrtni momenat placebo grupe značajno se smanjio tokom maksimalne izokinetičke ekstenzije kolena, upućujući na zamor mišića, dok se maksimalni obrtni momenat grupe koja je dobila vodu obogaćenu vodonikom nije smanjio u ranoj fazi. Nije bilo značajnih promena markera oksidativnih povreda u krvi, kao što su derivati reaktivnih oksidativnih metabolita (dROMS) i biološke antioksidativne snage (BAP) ili kreatin kinaze nakon vežbanja. Nije bilo statistički značajnih promena između dve ispitivane grupe kada je u pitanju srednja vrednost i medijana snage frekvencije površinskog elektromiograma, ukazujući da nema razlike u razvoju perifernog zamora. Autori su zaključili da bi konzumacija vode bogate vodonikom potencijalno mogla sprečiti štetne efekte povezane sa napornim vežbanjem. Naveli su da je mehanizam delovanja vodonika koji dovodi do efikasnosti vode bogate vodonikom nepoznat, s obzirom da nije bilo uticaja na nivo dROMS i BAP nakon vežbanja. Slična, dvostruko-slepa, nasumična, unakrsna studija koju je sprovedla naša laboratorija istražila je da li je akutni unos (7 dana) 1l vode bogate vodonikom dnevno poboljšao antioksidativni status i performanse tokom trčanja kod 18 studenata sportista koji su tu količina vode unosili pre (30 min), tokom (svakih 15 min) i nakon treninga (do 45 min oporavka od treninga). Voda bogata vodonikom pokazala je povoljan efekat na maksimalnu stopu zapaženog napora i nivo laktata u krvi pri kritičnoj brzini trčanja (8,1 mph) tokom maksimalnog vežbanja. Konzumacija nije značajno uticala na težinu i telesni sastav ili maksimalno preuzimanje kiseonika kod sportista. Takođe, nivoi ukupnog antioksidativnog kapaciteta u serumu (TAC) i nivoi glukoze u krvi natašte se nisu značajno promenili tokom ispitivanja. Zaključeno je da voda bogata vodonikom smanjuje fizički stres tokom maksimalnog vežbanja, ali nije utvrđen mehanizam delovanja koji dovodi do ovog efekta. Nedostatak statistički značajnih podataka kada su u pitanju oksidativni markeri u obe studije verovatno je posledica malog broja učesnika u ovim ispitivanjima, kratkog trajanja ispitivanja i/ili male količine vode bogate vodonikom koje su davane ispitanicima. Ipak, rezultati obe studije performansi sugerišu postojanje još jednog mehanizma delovanja H₂, pored antioksidativnog, koji ispoljava povoljne efekte kod sportista.

Voda bogata vodonikom kao alkilirajući agens kod fizički aktivnih pojedinca:

Iako retka u opštoj populaciji, metabolička acidoza uzrokovana vežbanjem često se javlja kod fizički aktivnih pojedinaca. Karakteriše je niska pH vrednost u tkivima i krvi praćena nakupljanjem laktata i brojnim neuromuskularnim i kardiorespiratornim odgovorima. Metabolička acidoza uzrokovana vežbanjem je poseban oblik metaboličke acidoze koja se obično javlja tokom intenzivnog vežbanja kada su ćelije prisiljene da se oslanjaju na potrošnju nemitohondrijskog adenozin trifosfata (ATP) što dovodi do oslobađanja protona i smanjenje pH vrednosti seruma, što bi moglo negativno da utiče na performanse vežbanja. Inicijalni cilj fizički aktivnih pojedinaca sa acidozom je da uz pomoć alkilirajućih agenasa podignu sistemsku pH vrednost. Kada se vodonik stvara u reakciji magnezijuma sa vodom ($Mg + 2 H_2O \rightarrow Mg(OH)_2 + H_2$), pića sa rastvorenim vodonikom (npr. voda bogata vodonikom) pokazuju visoku

pH vrednost, nizak nivo rastvorenog kiseonika i izuzetno visok nivo rastvorenog molekularnog vodonika. Kao moguće sredstvo za povećanje pH vrednosti u borbi protiv efekata koje izaziva kiselina nastala tokom vežbanja, mogla bi se koristiti alkalna voda bogata vodonikom. Nekoliko studija je ispitivalo efekat vode bogate vodonikom u sportskom okruženju, a glavni ishod je bilo prisustvo indikatora puferovanja krvi kao posledica prisustva vodonika. Pilot studija otvorenog tipa istraživala je da li dnevni unos 2L vode bogate vodonikom tokom 7 dana utiče na polazne vrednosti arterijske pH vrednosti i stopu učestalosti razvoja acidoze izazvane maksimalnim vežbanjem na 19 mladih zdravih muškraca. Voda bogata vodonikom sadržala je približno 1,1 mmol/L vodonika rastvorenog u piću, sa oksidaciono-redukcionim potencijalom od približno 400 mV, dok je pH bio 9,3. Učesnicima je uzeta krv i trčali su do granica izdržljivosti na početku ispitivanja (0. dan) i na kraju (7. dan). Uzorci arterijske krvi uzeti su natašte i nakon vežbanja. Rezultati su pokazali da je unos vode bogate vodonikom povećao pH vrednosti krvi i natašte i nakon vežbanja, bez prijavljenih neželjenih efekata. Rezultati iz prethodnih studija na životinjama sugerišu da voda bogata vodonikom može pružiti neke benefite kao neutrališući agens. Slični rezultati dobijeni su u nasumičnom, dvostruko slepom, placebo-kontrolisanom ispitivanju koje je uključilo 52 zdrava, fizički aktivna, muška volontera, za koje se pretpostavljalo da su zdravi, koji su unosili 2L vode bogate vodonikom 14 dana. Merene su inicijalno i nakon vežbanja pH vrednost arterijske krvi, parcijalni pritisak ugljen dioksida (pCO₂) i bikarbonati, na početku i na kraju ispitivanja. Unos vode bogate vodonikom značajno je povećao pH vrednost arterijske krvi natašte, za 0,04, a pH vrednost nakon vežbanja za 0,07 nakon 14 dana, dok su nivoi bikarbonata natašte bili značajno veći nakon završetka perioda od 14 dana unosa vode bogate vodonikom u poređenju sa nivoima pre konzumacije iste. Čini se da voda bogata vodonikom deluje kao alkilirajući agens zahvaljujući velikom broju prisutnih anjona i visokom redukcionom potencijalu. Ovi rani nalazi obećavaju u pogledu potencijalne primene vode bogate vodonikom kao alkilirajućeg agensa, kako kod fizički aktivnih, tako i kod pojedinaca koji se ne bave fizičkom aktivnošću. Ipak, treba biti oprezan prilikom preporučivanja konzumacije vode bogate vodonikom, jer dugoročni efekti na zdravlje ljudi nisu ispitani. Opres je neophodan jer potencijalno štetna alkalozna uled prekomerne konzumacije vode bogate vodonikom još uvek nije ispitana.

Molekularni vodonik kod sportskih povreda: novi koncept?

Akutno i efikasno zbrinjavanje sportskih povreda jedan je od ključnih faktora koji doprinose brzom oporavku od povreda i povratku redovnim treninzima i takmičenjima u modernom sportu. Dodatno pogoršanje povreda može biti izazvano daljim pogoršanjem oštećenja ćelija koje nastaje kao posledica hipoksije tkiva i produkcije akutnih ROS na mestu povrede mekog tkiva. Ovo naknadno oštećenje tkiva često se naziva sekundarna zona povrede, za razliku od početnog oštećenja uzrokovano stvarnim mehanizmom povrede. Pošto se terapija vodonikom kod ljudi čini efikasna za tretiranje mnoštva povreda i patologija povezanih sa ROS, čini se razumljivo razmatrati H₂ kao element u tretmanu sportskih povreda. Konkretno, molekularni vodonik ublažava oksidativni stres i upalu kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom i muskularnim oboljenjima i poboljšava pokazatelje ishemijsko-reperfuzijskih povreda kod pacijenata sa akutnim infarktom moždanog stabla. Trenutno se sprovodi jedno aktivno registrovano kliničko ispitivanje u vezi sa upotrebom H₂ u terapiji sportskih povreda. Studija uključuje procenu efekata oralno i topikalno primenjenog vodonika u periodu od 2 nedelje kao terapija za sportske povrede mekog tkiva. Ovo je trenutno 2. faza kliničkog ispitivanja, sa preliminarnim rezultatima koji podržavaju hipotezu da je dodatak vodonika tradicionalnim načinima lečenja efikasan u terapiji povreda mekog tkiva kod sportista. Nadamo se da će ovaj pristup, u budućnosti, dovesti do više kliničkih ispitivanja koja uključuju formulacije bogate vodonikom za primenu u sportskoj medicini.

Načini administracije molekularnog vodonika:

U proteklih 20 godina korišćeno je nekoliko načina za administraciju molekularnog vodonika kod ljudi, a svaki od njih je pokazao različite prednosti i nedostatke prilikom primene. Zapravo, jedna od prvih primena vodonika kod ljudi bila je povezana sa oblašću sportske medicine, kada je mešavina vodonika, helijuma i kiseonika (Hydra 10) korišćena prilikom najdubljeg zabeleženog ronjenja (701 m) u

hiperbaričnoj komori na obali. Molekularni vodonik se može isporučiti topikalnim, parenteralnim i enteralnim putem administracije.

Topikalna i parenteralna administracija vodonika:

Dobro poznati eksperimentalni put topikalne primene vodonika jeste udisanje gasovitog H₂ preko hiperbarične komore, ventilatorskog kola, maske za lice ili nazalne kanile. Iako je vrlo zapaljiv, vodonik ne predstavlja opasnost od eksplozije kada je prisutan u koncentraciji ispod 4 %. Međutim, sigurnost i bezbednost upotrebe može predstavljati razlog za zabrinutost, pa se željeni nivo gasovitog H₂ mora pažljivo pratiti i održavati tokom primene. Prvobitna primena gasovitog vodonika kod ljudi je zabeležena kod 6 muškaraca, komercijalnih ronilaca, kod kojih su bili ispitivani neurološki i psihofiziološki odgovori tokom ronjenja na otvorenom moru do dubine od 500 m. Ronioci su udisali smešu vodonik-helijum-kiseonik (Hydreliox) koja sadrži 49% vodonika ili helijum-kiseonika (Heliox) u periodu od 30 dana. U poređenju sa smešom helijuma i kiseonika, vodonik je ublažio simptome dekompresijske bolesti i azotne narkoze, kao što je hiperbarični tremor, smanjenje manuelne spretnosti, aritmetičke sposobnosti i performanse vizuelnog izbora. Autori su zaključili da bi gasoviti vodonik mogao biti koristan gas za profesionalne ronioce, jer poboljšava komfor ronilaca, kao i uslove života i rada. Ipak, testovi su pokazali da se javlja narkoza vodonikom na dubinama od 500 metara. Osim primene smeše gasovitog H₂ kod ronilaca u dubokim morima, nijedna studija na ljudima nije zabeležila ovakav način administracije u kliničkim uslovima. Stoga, trenutno ne postoji nijedan interventni protokol za primenu H₂ udisanjem. Drugi topikalni načini primene H₂ (npr. kapi za oči sa vodonikom) razvijeni su samo za potrebe studija na životinjama i ne postoje objavljene studije o topikalnoj primjeni kod ljudi. Ohta [*Ohta S. Molecular hydrogen is a novel antioxidant to efficiently reduce oxidative stress with potential for the improvement of mitochondrial disease. Biochim Biophys Acta 2012; 1820: 586–594*] je opisao protokol tople vodene kupke sa rastvorenim H₂ kao metodu inkorporacije H₂ u naš organizam u svakodnevnom životu, u Japanu. Tekuća studija o administraciji H₂ u tretmanu sportskih povreda ispituje efekte formulacija bogatih vodonikom nanešenih direktno na kožu iznad mesta povrede mekog tkiva. Epikutana primena H₂ zasniva se na činjenici da vodonik lako prodire u kožu i distribuira se po celom telu putem krvotoka do ciljanih organa ili tkiva. Međutim, ovaj put još nije naučno ispitano ili odobreno. Drugi problem jeste tendencija H₂ da vremenom pobegne iz medijuma koji se koristi za tretman (kao što je npr. voda za kupanje/kupku), što otežava kontrolisanje koncentracije H₂ koja je administrovana. Sledeći način za administraciju H₂ je parenteralnim putem, koji se prvenstveno testira na eksperimentalnim životinjama primenom injekcija fiziološkog rastvora sa vodonikom. Administracija molekularnog vodonika putem medijuma koji može da se koristi za injekcije može omogućiti isporuku preciznijih koncentracija H₂. Samo jedna humana studija, na pacijentima na hemodijalizi, koristila je rastvor za parenteralnu primenu, sa molekularnim vodonikom (koncentracija H₂ bila je ~0,24 mmol/L) koji je nastao mešanjem koncentrata dijalizata i vode stvorene reverznom osmozom koja sadrži rastvoreni H₂ dobijen tehnikom vodene elektrolize. S obzirom na obećavajuće rezultate, ovaj bioaktivni sistem hemodijalize mogao bi predstavljati novi terapijski pristup za parenteralnu primenu molekularnog vodonika za kontrolu uremije. S druge strane, intravenska primena vodonika ne može se primeniti u oblasti sportske medicine, pošto su intravenske infuzije ili bilo kakve intravenske injekcije zabranjene od strane Svetske antidoping agencije i mogle bi se smatrati dopingom [*World Anti-Doping Agency: The World Anti-Doping Code – 2014 Prohibited List, International Standard (11 September 2013). Online at http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibitedlist/2014/WADA-prohibited-list-2014-EN.pdf; Accessed July 15, 2014*].

Enteralna administracija vodonika:

S obzirom da bi udisanje gasovitog vodonika i upotreba injekcija H₂-zasićenog fiziološkog rastvora mogla biti nepraktična u svakodnevnom životu, razvijeni su drugi pogodniji sistemi za njegovu administraciju, a voda bogata vodonikom pojavljuje se kao najpopularniji način enteralne primene. 2004. godine, Sato i saradnici su bili prvi koji su dali H₂ putem vode bogate vodonikom miševima kod kojih su bile izazvane

ishemijsko-reperfuzione povrede [Sato Y, Kajiyama S, Amano A, Kondo Y, Sasaki T, Handa S, Takahashi R, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, Fujinawa H, Mori T, Ohta M, Obayashi H, Maruyama N, Ishigami A. *Hydrogen-rich pure water prevents superoxide formation in brain slices of vitamin C-depleted SMP30/GNL knockout mice. Biochem Biophys Res Commun* 2008; 375: 346–350]. Kod ljudi je prvi put dokumentovana upotreba vode bogate vodonikom 2008. godine kada je Kajiyama et al. ispitanicima koji su bolovali od dijabetes melitusa tip 2 ili su imali narušenu toleranciju na glukozu, dao eksperimentalno piće dobijeno direktnim rastvaranjem gasovitog vodonika u vodi pod visokim pritiskom [Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, Hosoda H, Fukui M, Nakamura N, Kitawaki J, Imai S, Nakano K, Ohta M, Adachi T, Obayashi H, Yoshikawa T. *Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. Nutr Res* 2008; 28: 137–143]. Voda bogata vodonikom ispoljava efekat koji se može uporediti sa efektom dobijenim udisanjem H₂ kada je u pitanju dopremanje aktivnog vodonika u krv. Voda bogata vodonikom može se dobiti na nekoliko načina: a) rastvaranjem gasovitog vodonika u vodi pod visokim pritiskom (~ 0,4 MPa); b) elektrohemijском reakcijom magnezijuma sa vodom; i, c) putem elektrolize (elektrolizovano-redukovana voda). U koncentracijama do 0,8 mmol/L H₂ se može rastvoriti u vodi na atmosferskom pritisku i na sobnoj temperaturi, ali H₂ brzo prodire u staklene i plastične zidove svih posuda. Oko 5 % H₂ sipanog u čašu se izgubi tokom 3 min, dok aluminijumski kontejneri mogu da zadrže gasoviti vodonik tokom dužeg perioda. Primarne prednosti korišćenja vode bogate vodonikom kao načina isporuke molekularnog vodonika jesu prenosivost, laka administracija i sigurnost upotrebe, kao i to što su čak i niske koncentracije dovoljne za ispoljavanje povoljnih efekata. S obzirom da je nekoliko kompanija predstavilo sportska pića koja sadrže vodonik, trebalo bi podići svest o razlikama kada je u pitanju sadržaj H₂ kod različitih snabdevača. Većina proizvoda je standardizovana na koncentraciju vodonika od 0,55-0,65 mmol/L, dok se u istraživačkim studijama tečni vodonik obično daje u koncentraciji od približno 1,0 mmol/L. Još jedna nova strategija za oralnu primenu vodonika je nedavno patentirana stabilna oralna tableta koja oslobađa H₂. Iako efikasnost ove tablete još nije dokazana, efekti ovog prenosivog oblika primene vodonika čine se obećavajući. Marginalne metode za enteralnu primenu H₂ uključuju oralnu administraciju rastvora hibrida koralnog kalcijuma, inhibitora α -glukozidaze, dijetalne kurkume, manitola i laktuloze, koji bi mogli promovisati nastanak endogenog vodonika poreklom od crevnih bakterija. Međutim, autor nije upoznat sa izveštajima humanih studija koje su dokazale zdravstvene efekte endogeno dobijenog H₂.

Neželjeni efekti molekularnog vodonika:

Kako bi obezbedile dokaze o bezbednosti primene H₂ kod ljudi, nekoliko studija procenilo je moguće neželjene efekte vode bogate vodonikom na kliničko-hemijske parametre i subjektivno prijavljene neželjene efekte. Većina studija nisu otkrile neželjene efekte primene vode bogate vodonikom kod ljudi. Nakao et al. [Nakao A, Toyoda Y, Sharma P, Evans M, Guthrie N. *Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome – an open label pilot study. J Clin Biochem Nutr* 2010; 46: 140–149] su utvrdili minimalne poremećaje u jetrenim enzimima i biohemijским profilima kod ispitanika sa potencijalnim metaboličkim sindromom koji uzimaju do 2L/dan vode bogate vodonikom. Autori su zabeležili klinički zanemarljivo smanjenje serumske aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze i kreatinina, kao i povišene vrednosti serumske gama-glutamil transferaze i ukupnog bilirubina. Osim toga, jedan od 5 ispitanika u ovoj studiji prijavio je neželjene efekte kao što su retka stolica, povećana peristaltika creva, gorušica i glavobolja. Ito et al. [Ito M, Ibi T, Sahashi K, Ichihara M, Ito M, Ohno K. *Open-label trial and randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of hydrogen-enriched water for mitochondrial and inflammatory myopathies. Med Gas Res* 2011; 1: 24] su zapazili učestalo mokrenje kod svih pacijenata sa mitohondrijalnom i inflamatornom miopatijom koji uzimaju 1L/dan vode bogate vodonikom tokom 12 nedelja, pri čemu se jedan ispitanik žalio na povremene probleme sa ravnotežom. Ovi neželjeni efekti koji se verovatno mogu dovesti u vezu sa H₂ klasifikovani su kao neželjeni efekti blagog intenziteta. Neželjeni efekti ispoljeni u gastrointestinalnom

traktu mogu biti posledica delovanja molekularnog vodonika na peristaltiku creva. Ipak, molekularni vodonik se generalno smatra bezbednim za ljudsku upotrebu.

Prethodne studije su pokazale da blaga do umerena fizička aktivnost i prateća produkcija ROS indukuju poželjne adaptacije koje povećavaju otpornost na oksidativna oštećenja. Čini se da ROS čiji je nastanak indukovano vežbanjem mogu pojačati odgovor antioksidativne odbrane koja ograničava stvaranje slobodnih radikala u mitohondrijama skeletnih mišića, što rezultuje nižim nivoima ROS, povećanom aktivnošću antioksidansa i enzima za popravku oštećenja i manjom razmerom oksidativnog oštećenja. Pošto H₂ deluje kao selektivni antioksidans, može negativno uticati na ovu pozitivnu oksidativnu adaptaciju na vežbanje povezanu sa stresom. Međutim, nijedna studija nije ispitala mogućnost H₂ da blokira adaptivni odgovor na vežbanje indukovano oksidativnim stresom. Dalje studije će zagarantovano proceniti moguće efekte na modulaciju hormeze kod primene H₂ kod fizički aktivnih ispitanika, uključujući aktiviranje antioksidativnog odbrambenog mehanizma.

Postojeća pitanja u vezi sa upotrebom vodonika u medicini:

Molekularni vodonik kao novi terapijski agens ima brojne prednosti, ali se ipak prvo mora odgovoriti na nekoliko pitanja pre nego što on bude prepoznat i prihvaćen u kliničkoj medicini.

Pre svega, precizan mehanizam citoprotektivnog delovanja H₂ nije razjašnjen, budući da je primarni ciljani molekul vodonika idalje nepoznat. Blagotvorni efekti vodonika su delimično posledica hvatanja radikala, ipak niske doze oralno uzetog H₂ zajedno sa kratkim vremenom zadržavanja možda nisu dovoljne za hvatanje velike količine hidroksilnih radikala koji kontinuirano nastaju, posebno tokom napornog vežbanja ili u upalnim procesima. Takođe ostaje nepoznato da li su ćelijska signalizacija regulacije ekspresije gena, proteinska fosforilacija i/ili puferski efekti direktno ili indirektno pod uticajem molekularnog vodonika.

Drugo, crevne bakterije proizvode otprilike 150mL endogenog vodonika dnevno, ali njegova bioraspoloživost i kinetika metabolisanja nisu u potpunosti shvaćene. Nadalje, interakcija vodonika dobijenog iz crevne flore sa egzogenim H₂ ostaje nejasna. Mogli bismo postaviti hipotezu da niska dostupnost endogenog vodonika može ometati ćelijsku signalizaciju i antioksidativnu odbranu, što upućuje na potrebu za dopremanje H₂ iz egzogenih izvora u kritičnim okolnostima (npr. intenzivno vežbanje, ishemijsko-reperfuzijska oštećenja). Treće, nije uspostavljena kriva zavisnosti doza-odgovor za bilo koji od načina administracije molekularnog vodonika, iako se povoljni efekti mogu primetiti pri koncentraciji H₂ od 8 μmol/L u krvi nakon unosa vode bogate vodonikom. Za sada, postoji samo nekoliko studija koje uključuju humane studije, vršena na ograničenom broju ispitanika. H₂ se ne može široko koristiti u kliničkom okruženju osim ako se ne prikupe podaci iz dobro dizajniranih, nasumičnih kontrolisanih analitičkih ispitivanja, poželjno sprovedena od strane više od jednog centra ili istraživačke grupe, procenjujući dugoročnu efikasnost i neželjene efekte H₂. Nadalje, novi protokoli za topikalnu i parenteralnu primenu H₂ trebalo bi da budu razvijeni za kliničku primenu, sa dokazanom bezbednosti i prenosivosti. Tačnije, budući da su drugi fiziološki gasovi našli primenu među fizički aktivnim osobama kao inhalacioni agensi za poboljšanje performansi, čini se mogućim dizajnirati hiperbarične H₂ protokole za inhalaciju za sportiste i proceniti njihovu efikasnost na performanse vežbanja.

Zaključak:

Upotreba molekularnog vodonika u medicinskim intervencijama, privlači mnogo veću pažnju naučnika od 2007. godine kada je Ohsawa et al. u časopisu *Nature Medicine* zabeležio značajne selektivne antioksidativne efekte suplemenata na bazi H₂. Od tada, efekti vodonika se opsežno ispituju na životinjskim modelima i humanim bolestima. Prethodne studije su pokazale da vodonik ispoljava antioksidativno, antiapoptozno, antiinflamatorno i citoprotektivno delovanje što pozitivno utiče na ćelije. Oko 12 kliničkih ispitivanja na ljudima pokazala su obećavajuće terapijske efekte vodonika, a primena u sportskoj medicini fokusirana je na H₂ kao novi ergogeni alkalirajući agens. Izgleda da vodonik

unešen iz vode u kojoj je rastvoren poboljšava mišićne performanse, smanjuje umor i pomaže regulaciju acidoze izazvane fizičkom aktivnošću kod sportista, ali ovi efekti verovatno nisu posledica antioksidativnih svojstava vodonika. Obećavajući rezultati kliničkih ispitivanja upotrebe vodonika kod sportskih povreda potvrđuju njegovu upotrebu u slučajevima upale i kao sredstvo za oporavak od povreda. Ipak, potrebno je sprovesti još istraživanja kako bi se utvrdio tačan mehanizam delovanja vodonika, razvili praktičniji i prihvatljiviji terapijski protokoli i prepoznao terapijski efekat primene H₂ u kliničkoj praksi.