

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ВОДОРОДА ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА СЕРДЦЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

DOI: 10.17691/stm2021.13.1.09
УДК 616.12–089.8–78:615.03:577.2
Поступила 30.07.2020 г.



Д.А. Данилова, преподаватель кафедры физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины¹;

Ю.Д. Бричкин, д.м.н., профессор-консультант²;

А.П. Медведев, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева³;

В.В. Пичугин, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи³;

С.А. Федоров, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург²;

Е.В. Таранов, врач анестезиолог-реаниматолог²;

Е.И. Назаров, д.т.н., директор⁴;

М.В. Рязанов, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург²;

Г.В. Большухин, сердечно-сосудистый хирург²;

А.В. Дерюгина, д.б.н., зав. кафедрой физиологии и анатомии Института биологии и биомедицины¹

¹Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, проспект Гагарина, 23, Нижний Новгород, 603950;

²Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. академика Б.А. Королева, ул. Ванеева, 209, Н. Новгород, 603136;

³Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;

⁴НПП «Эконика», ул. И. Рабина, 19, Украина, Одесса, 65078

Цель исследования — изучение влияния молекулярного водорода на окислительные процессы у кардиохирургических больных с приобретенными пороками клапанов сердца при использовании его в ходе проведения оперативного вмешательства в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 20 пациентов (16 мужчин и 4 женщины) с приобретенными пороками клапанов сердца, прооперированных в условиях ИК. Из них сформированы две группы. В 1-й группе (n=11) в комплекс анестезиологического пособия включены ингаляции молекулярного водорода, который подавали в дыхательный контур аппарата ИВЛ в концентрации 1,5–2,0% сразу после интубации трахеи и на протяжении всей операции. Во 2-й группе (n=9) ингаляции молекулярного водорода не проводили. Забор крови выполняли на 4 этапах: сразу после введения в анестезию, перед началом ИК и после его окончания, а также через сутки после операции. Исследовали интенсивность процессов перекисного окисления липидов по содержанию диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, оснований Шиффа (ОШ).

Результаты. У пациентов 1-й группы в пробах артериальной крови отмечалось уменьшение количества ТК и ОШ относительно первого этапа исследования перед началом ИК и через сутки после операции при повышении содержания ДК и ТК после окончания ИК ($p < 0,05$). В пробах венозной крови отмечалось повышение уровня ДК перед началом ИК, который восстанавливался к третьему этапу исследования ($p < 0,05$). При этом после окончания ИК наблюдалась тенденция к снижению ТК и ОШ, которая сохранялась через сутки после операции.

У пациентов 2-й группы регистрировали рост концентрации ОШ в пробах артериальной крови в ходе исследования относительно первого этапа. Количество ТК и ОШ в пробах венозной крови через сутки после операции увеличивалось.

Заключение. Интраоперационные ингаляции молекулярного водорода приводят к снижению проявлений оксидативного стресса, наиболее выражено — через сутки после операции. Это позволяет утверждать, что молекулярный водород может применяться при кардиохирургических операциях в качестве эффективного и безопасного антиоксиданта.

Ключевые слова: молекулярный водород; перекисное окисление липидов; оксидантные процессы; антиоксиданты; искусственное кровообращение.

Как цитировать: Danilova D.A., Brichkin Yu.D., Medvedev A.P., Pichugin V.V., Fedorov S.A., Taranov E.V., Nazarov E.I., Ryzanov M.V., Bolshukhin G.V., Deryugina A.V. Application of molecular hydrogen in heart surgery under cardiopulmonary bypass. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2021; 13(1): 71–77, <https://doi.org/10.17691/stm2021.13.1.09>

Для контактов: Данилова Дарья Андреевна, e-mail: danilovad.a@mail.ru

Application of Molecular Hydrogen in Heart Surgery under Cardiopulmonary Bypass

D.A. Danilova, Lecturer, Department of Physiology and Anatomy, Institute of Biology and Biomedicine¹;
Yu.D. Brichkin, MD, DSc, Consulting Professor²;
A.P. Medvedev, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev³;
V.V. Pichugin, MD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Emergency Medical Aid³;
S.A. Fedorov, MD, PhD, Cardiovascular Surgeon²;
E.V. Taranov, Anesthesiologist-Resuscitator²;
E.I. Nazarov, DSc, Director⁴;
M.V. Ryazanov, MD, PhD, Cardiovascular Surgeon²;
G.V. Bolshukhin, Cardiovascular Surgeon²;
A.V. Deryugina, DSc, Head of the Department of Physiology and Anatomy, Institute of Biology and Biomedicine¹

¹National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603950, Russia;

²Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital named after Academician B.A. Korolev, 209 Vaneeva St., Nizhny Novgorod, 603136, Russia;

³Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

⁴RPE "Ekonika", 19 I. Rabina St., Odessa, 65078, Ukraine

The aim of this work was to study the effect of molecular hydrogen on oxidative processes in cardiac surgery patients with acquired valve heart disease applied during surgery under cardiopulmonary bypass (CPB).

Materials and Methods. The study involved 20 patients (16 men and 4 women) with acquired heart valve disease who were operated on under CPB. Two groups of patients were formed. In group 1 (n=11), anesthesia included inhalations of molecular hydrogen, which was supplied to the breathing circuit of the ventilator at a concentration of 1.5–2.0% immediately after tracheal intubation and throughout the operation. In group 2 (n=9), inhalation of molecular hydrogen was not performed. Blood sampling was taken at 4 stages: immediately after anesthesia induction, before CPB and after its termination, and also one day after the operation. The intensity of the processes of lipid peroxidation was evaluated by the level of diene (DC) and triene (TC) conjugates, Schiff bases (SB).

Results. In the patients of group 1, the arterial blood samples showed a decrease in the level of TC and SB, as compared to the first stage of the study, before the initiation of CPB and one day after the operation. An increase in the level of DC and TC was detected after the termination of CPB (p<0.05). In the venous blood samples, an increase in the level of DC was noted before the initiation of CPB, which was restored by the third stage of the study (p<0.05). At the same time, after the termination of CPB, a tendency towards a decrease in TC and SB was observed, which persisted one day after the operation.

In the patients of group 2, an increase in the concentration of SB in the arterial blood samples was recorded during the study as compared to the first stage. The level of TC and SB in the venous blood samples increased one day after the operation.

Conclusion. Intraoperative inhalation of molecular hydrogen leads to a decrease in the oxidative stress manifestation, it being most pronounced one day after the operation. This suggests that molecular hydrogen can be used in cardiac surgery as an effective and safe antioxidant.

Key words: molecular hydrogen; lipid peroxidation; oxidative processes; antioxidants; cardiopulmonary bypass.

Введение

В современном мире в странах с высоким и средним уровнем жизни заболевания сердечно-сосудистой системы являются ведущей причиной снижения качества жизни и смертности. Среди них особое место занимают приобретенные пороки клапанов сердца, развивающиеся в результате острых и хронических заболеваний и приводящие к нарушению внутрисердечной гемодинамики [1], которое в свою очередь может способствовать развитию недостаточности кровообращения в целом [2]. Исследования патологии сердечно-сосудистой системы связаны с изучением

мембранных нарушений кардиомиоцитов, которые обусловлены гипоксией, активацией или угнетением ферментных систем. Эти нарушения в конечном итоге приводят к липопероксидации и накоплению в избыточном количестве токсичных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [3], являющихся причиной вторичных повреждений органов и тканей [4, 5]. Поэтому актуальность изучения процесса ПОЛ и его коррекции у кардиохирургических больных не вызывает сомнений.

В многочисленных публикациях указано, что молекулярный водород снижает оксидативный стресс как путем прямых реакций с сильными окислителями [6],

так и косвенно, путем регулирования выраженности различных генов, оказывая многоплановое действие на процессы воспаления [7], апоптоза [8], метаболизма [9]. В качестве терапевтических преимуществ молекулярного водорода по сравнению с другими известными антиоксидантами выделяют следующие: 1) малый размер молекул, позволяющий проникать через любые биологические мембраны, в том числе в митохондрии, где водород подавляет цитотоксические свободные радикалы на месте их образования, и в ядро, где водород препятствует оксидативному разрушению ДНК; 2) селективность действия: водород нейтрализует преимущественно цитотоксические радикалы ($\cdot\text{OH}$ и ONOO^-), не затрагивая при этом менее активные сигнальные молекулы [10]; 3) будучи условно инертной субстанцией и обладая нулевым окислительно-восстановительным потенциалом в водных растворах, водород не проявляет токсических свойств даже при длительном воздействии в виде высококонцентрированных газовых смесей [11].

Согласно современным представлениям, основными предикторами развития неблагоприятных осложнений в группе пациентов, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству, является цитотоксическое действие активных форм кислорода (АФК) — оксидантный стресс, развивающийся в результате нарушения баланса между количеством синтезируемых АФК и возможностями окислительно-восстановительной системы нивелировать этот рост. Именно поэтому изучение роли оксидантного стресса в патогенезе ишемических и реперфузионных повреждений в кардиохирургии и поиск методов нивелирования этих процессов чрезвычайно актуальны. Влияние молекулярного водорода на состояние окислительных процессов при операциях на сердце на сегодняшний день не изучено.

Целью исследования явилось изучение состояния оксидантных показателей плазмы крови на фоне ингаляции молекулярного водорода в процессе анестезиологического пособия при хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Материалы и методы

В исследование включены 20 пациентов с приобретенными пороками клапанов сердца (16 мужчин и 4 женщины), прооперированных в условиях ИК в Специализированной кардиохирургической клинической больнице им. академика Б.А. Королева. Средний возраст больных составил $57,6 \pm 7,8$ лет.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю вошли 11 человек, которым в комплекс анестезиологического пособия были включены ингаляции молекулярного водорода. Последний получали с помощью водородного генератора «Бозон-Н H_2 » (НПП «Эконика», Украина) и подавали в дыхательный контур аппарата ИВЛ в концентрации 1,5–2,0% сразу по-

сле интубации трахеи и на протяжении всей операции. 2-ю группу составили 9 пациентов, которым ингаляции водорода не проводились. Тяжесть состояния больных определялась по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA). Подавляющее большинство пациентов обеих групп было отнесено к III функциональному классу: 9 из 11 — в 1-й группе и 6 из 9 — во 2-й группе.

Среднее время ИК составило $74,3 \pm 25,8$ мин у пациентов 1-й группы и $76,1 \pm 27,3$ мин — у пациентов 2-й группы. Среднее время пережатия аорты — $67,2 \pm 18,2$ и $60,2 \pm 13,2$ мин соответственно (табл. 1).

Группы не имели достоверных отличий по возрасту и полу, тяжести состояния, характеру оперативного вмешательства, времени ИК и времени пережатия аорты. Все пациенты получали стандартную премедикацию диазепамом (0,15 мг/кг) внутримышечно за 30 мин до операции. Индукцию анестезии осуществляли комбинацией диазепама (0,2–0,3 мг/кг) и пропорофла (2 мг/кг). Поддержание анестезии на всех этапах операции выполняли с помощью ингаляционного анестетика севофлурана. В качестве дополнительного анальгезирующего компонента использовали фентанил. Миоплегию осуществляли Ардуаном в дозе 0,1 мг/кг.

Исследование одобрено Этическим комитетом Специализированной кардиохирургической клинической больницы им. академика Б.А. Королева, соответствует Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» и требованиям, изложенным в основных нормативных документах РФ по клиническим исследованиям. От всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Забор крови проводили на 4 этапах операции: 1-й — сразу после введения в анестезию; 2-й — перед началом ИК; 3-й — после окончания ИК; 4-й — через сутки после операции. Исследовали интенсивность процессов ПОЛ по содержанию диеновых (ДК) и триеновых (ТК) конъюгатов, оснований Шиффа (ОШ) в плазме крови, которые определяли методом И.А. Волчегорского (1989). К плазме добавляли гептан-изопропанольную смесь (1:1), встряхивали, затем добавляли 1 мл водного раствора соляной кислоты (рН 2) и 2 мл гептана. После отстаивания и расслоения полученной смеси на фазы производили замер оптических плотностей (Е) на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ

Т а б л и ц а 1

Клиническая характеристика пациентов (M±σ)

Характеристики	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	$57,1 \pm 6,3$	$62,3 \pm 5,5$
Пол, женский/мужской	2/9	2/7
Длительность ИК, мин	$74,3 \pm 25,8$	$76,1 \pm 27,3$
Длительность пережатия аорты, мин	$67,2 \pm 18,2$	$60,2 \pm 13,2$

«Спектр», Россия), оценивая каждую фазу при длинах волн 220 нм (поглощение изорванных двойных связей), 232 нм (поглощение ДК), 278 нм (поглощение ТК), 400 нм (поглощение ОШ).

Статистическая обработка данных. Полученные данные были обработаны с помощью пакетов прикладных программ BIOSTAT (AnalystSoft Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft, США) с использованием методов одномерной статистики. Для проверки гипотезы о виде распределения применяли метод Шапиро–Уилка. Изучение статистических закономерностей в выборках осуществляли с помощью параметрического критерия Стьюдента, поскольку было показано нормальное распределение признаков. Рассчитывали такие параметры, как среднее арифметическое выборочной совокупности и стандартное отклонение по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования выявлено, что при использовании молекулярного водорода в пробах артериальной крови перед началом ИК и через сутки после операции наблюдалось уменьшение относительно 1-го

этапа количества ТК и ОШ, хотя содержание ДК и ТК увеличивалось после окончания ИК (рис. 1, табл. 2). В группе сравнения регистрировался рост ОШ относительно 1-го этапа, наиболее значимо — на 2-м этапе, перед началом ИК.

Следует отметить, что ОШ образуются путем образования ковалентных связей между вторичными продуктами ПОЛ и N-концевыми остатками аминокислот, белков и аминоклассами фосфолипидов, а также вступают в реакции полимеризации и поликонденсации. Функциональные свойства мембран при этом теряются, происходит их дестабилизация, что приводит к деструкции клеток [12].

Анализ состояния венозной крови продемонстрировал, что при использовании водорода, несмотря на рост ДК на 2-м этапе исследования, наблюдается уменьшение его уровня к 3-му этапу с последующим снижением через сутки после операции (рис. 2, табл. 3). При этом после окончания ИК (3-й этап) отмечена тенденция к снижению ДК и ОШ. Данная тенденция сохранялась и через сутки после операции. Во 2-й группе количество ТК и ОШ, напротив, через сутки после операции увеличивалось, значимо изменяясь по отношению к ОШ в первые сутки после операции.

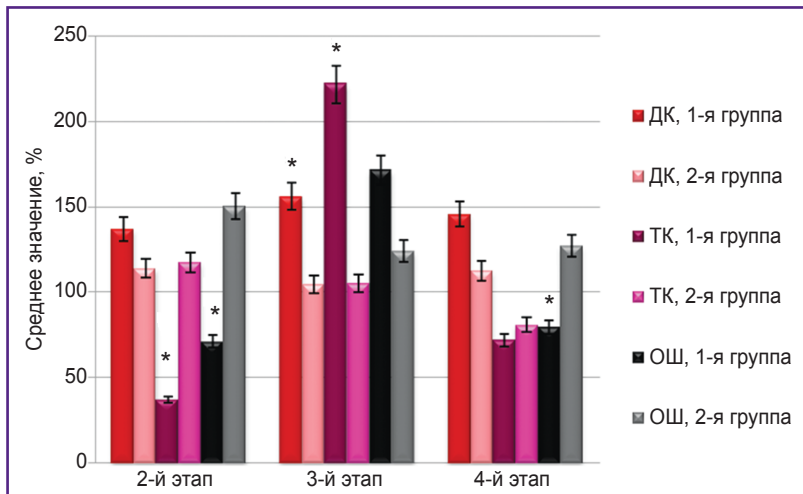


Рис. 1. Динамика содержания диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа в плазме артериальной крови (в процентах от значений до операции)
Здесь: 100% — значения на 1-м этапе (после введения в анестезию); * — статистически значимые различия значений 1-й группы относительно группы сравнения на этапах исследования ($p < 0,05$)

Таблица 2

Динамика диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа в пробах артериальной крови исследуемых групп, отн. ед. (M±σ)

Этап исследования	1-я группа			2-я группа		
	ДК	ТК	ОШ	ДК	ТК	ОШ
После введения в анестезию	1,365±0,511	2,027±0,333	3,261±0,568	1,413±0,566	0,768±0,227	0,840±0,291
Перед началом искусственного кровообращения	1,870±0,457	0,756±0,281*	2,325±0,692*	1,612±0,344	0,903±0,265	1,262±0,116*
После окончания искусственного кровообращения	2,130±0,369*	4,492±1,007*	5,616±1,771	1,475±0,455	0,807±0,235	1,042±0,462
Через сутки после операции	1,987±0,764	1,459±0,479	2,597±0,396*	1,589±0,265	0,622±0,253	1,167±0,361

* — статистически значимые различия значений с показателями до операции ($p < 0,05$).

Рис. 2. Динамика содержания диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа в плазме венозной крови (в процентах от значений до операции)

Здесь: 100% — значения на 1-м этапе (после введения в анестезию); * — статистически значимые различия значений 1-й группы относительно группы сравнения на этапах исследования ($p < 0,05$)

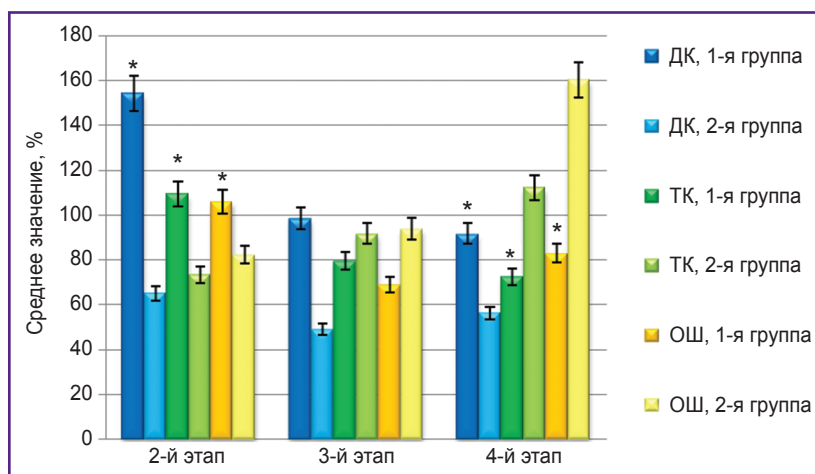


Таблица 3

Динамика диеновых, триеновых конъюгатов и оснований Шиффа в пробах венозной крови исследуемых групп, отн. ед. ($M \pm \sigma$)

Этап исследования	1-я группа			2-я группа		
	DK	TK	OSh	DK	TK	OSh
После введения в анестезию	1,797±0,454	0,906±0,569	1,171±0,493	3,152±0,544	1,165±0,879	1,032±0,242
Перед началом искусственного кровообращения	2,774±0,618	0,992±0,615	1,243±0,405	2,053±1,067	0,857±0,389	0,850±0,463
После окончания искусственного кровообращения	1,773±0,905	0,720±0,294	0,810±0,352	1,545±0,375*	1,069±0,482	0,969±0,381
Через сутки после операции	1,648±0,438	0,657±0,407	0,972±0,525	1,775±0,845*	1,308±0,694	1,655±0,217*

* — статистически значимые различия значений с показателями до операции ($p < 0,05$).

Известно, что интенсивность ПОЛ в норме отвечает требованиям клеточного метаболизма, обеспечивая жизнедеятельность клеток и их нормальное функционирование. Избыточная активация этих процессов ведет к повреждению мембран и наблюдается при развитии патологии [13]. Анализ данных, полученных в ходе исследования, позволяет утверждать, что использование молекулярного водорода при операциях на клапанах сердца снижает уровень окислительного стресса.

Обсуждая механизмы действия водорода, следует отметить возможность прямого восстановления гидроксильных радикалов ($\bullet\text{OH}$) и пероксинитрита (ONOO^-) молекулярным водородом [14]. $\bullet\text{OH}$ -радикал известен как основной триггер цепной реакции свободных радикалов [15]. Водород может накапливаться в липидной фазе, особенно в ненасыщенных липидных областях, которые являются основной мишенью начальной цепной реакции, и подавлять реакцию, в результате которой образуется перекись липидов [16, 17]. Он нейтрализует $\bullet\text{OH}$ -радикалы, при этом менее активные АФК, выполняющие функцию сигнальных молекул и являющиеся необходимыми для нормального метаболизма, не затрагиваются [18, 19].

Радикал ONOO^- модифицирует тирозин белков с образованием нитротирозина. Несколько исследова-

ний [14, 16] показали, что применение молекулярного водорода эффективно снижает уровень нитротирозина на моделях животных независимо от формы поступления водорода в организм. Из этого следует, что как минимум часть влияния водорода может быть объяснена снижением продукции нитротирозина белками. Многие белковые факторы, участвующие в контроле транскрипции, являются нитролизованными ($-\text{O}-\text{NO}_2$) или нитрозолированными ($-\text{S}-\text{NO}_2$). Следовательно, снижение $-\text{O}-\text{NO}_2$ или $-\text{S}-\text{NO}_2$ может регулировать различные генные экспрессии.

Кроме того, водород снижает окислительный стресс не только напрямую, но и косвенно, стимулируя рост компонентов антиоксидантной системы, включая гемоксигеназу-1 (HO-1), супероксиддисмутазу (SOD), каталазу и миелопероксидазу [20]. Известно, что эритроидный р45-родственный ядерный фактор 2 (Nrf2) функционирует в качестве защитной системы от окислительного стресса, индуцируя различные ферменты антиоксидантного ответа. HO-1 — митохондриальный фермент, расщепляющий гем (предшественник гемоглобина) до оксида углерода, свободного железа и биливердина и участвующий в защите клеток от окислительного стресса. Активация Nrf2 с помощью водорода ведет к усилению антиоксидантной защиты [16].

Таким образом, анализ результатов исследования венозной и артериальной крови свидетельствует, что снижение концентрации продуктов ПОЛ в постоперационный период в 1-й (основной) группе исследования связано с проявлением прямого антиоксидантного действия молекулярного водорода и возможным опосредованным влиянием его через модуляцию концентрации активных форм кислорода, являющихся естественными сигнальными мессенджерами и имеющих важное значение для регуляции деятельности клеток.

Заключение

Полученные результаты позволяют утверждать, что интраоперационные ингаляции молекулярного водорода могут применяться при кардиохирургических операциях в качестве эффективного и безопасного антиоксиданта.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Шляхто Е.В. *Кардиология: национальное руководство*. М: ГЭОТАР-Медиа; 2015; 800 с.
Shlyahoto E.V. *Kardiologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Cardiology: a national guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2015; 800 p.
2. Уразова Г.Е., Ландышев Ю.С., Вахненко Ю.В., Пугреbnая М.В., Выменхин А.Н. *Приобретенные пороки сердца. Диагностика и лечение*. Благовещенск; 2010; 153 с.
Urazova G.E., Landyshev Yu.S., Vakhnenko Yu.V., Pogrebnyaya M.V., Vymenkhin A.N. *Priobretennyye poroki serdtsa. Diagnostika i lechenie* [Acquired heart defects. Diagnostics and treatment]. Blagoveshchensk; 2010; 153 p.
3. Артыкова Т.К., Исмаилов К.И. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита организма у детей с вегето-сосудистой дистонией. *Вестник Авиценны* 2015; 3: 117–120.
Artykova T.K., Ismailov K.I. Lipid peroxidation and antioxidant protection in children with vegetative-vascular dystonia. *Vestnik Avitsenny* 2015; 3: 117–120.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология* 2000; 40(7): 48–61.
Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Belenkov Yu.N. Free radical processes in diseases of the cardiovascular system. *Kardiologia* 2000; 40(7): 48–61.
5. Окуневиц И.В., Сапронов Н.С. Антиоксиданты: эффективность природных и синтетических соединений в комплексной терапии сердечнососудистых заболеваний. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии* 2004; 3(3): 2–17.
Okunevich I.V., Saponov N.S. Antioxidants: the effectiveness of natural and synthetic compounds in the complex therapy of cardiovascular diseases. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii* 2004; 3(3): 2–17.
6. Li J., Wang C., Zhang J., Cai J.M., Cao Y.P., Sun X.J. Hydrogen-rich saline improves memory function in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease by reduction of oxidative stress. *Brain Res* 2010; 1328: 152–1561, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.02.046>.
7. Xie K., Yu Y., Zhang Z., Liu W., Pei Yu., Xiong L., Hou L., Wang G. Hydrogen gas improves survival rate and organ damage in zymosan-induced generalized inflammation model. *Shock* 2010; 34(5): 495–501, <https://doi.org/10.1097/shk.0b013e3181def9aa>.
8. Yang Y., Li B., Liu C., Chuai Yu., Lei J., Gao F., Cui J., Sun D., Cheng Y., Zhou C., Cai J. Hydrogen-rich saline protects immunocytes from radiation-induced apoptosis. *Med Sci Monit* 2012; 18(4): BR144–148, <https://doi.org/10.12659/msm.882616>.
9. Song G., Li M., Sang H., Zhang L., Li X., Yao S., Yu Y., Zong C., Xue Y., Qin S. Hydrogen-rich water decreases serum LDL-cholesterol levels and improves HDL function in patients with potential metabolic syndrome. *J Lipid Res* 2013; 54(7): 1884–1893, <https://doi.org/10.1194/jlr.m036640>.
10. Hong Y., Chen S., Zhang J.M. Hydrogen as a selective antioxidant: a review of clinical and experimental studies. *J Int Med Res* 2010; 38(6): 1893–1903, <https://doi.org/10.1177/147323001003800602>.
11. Dixon B.J., Tang J., Zhang J.H. The evolution of molecular hydrogen: a noteworthy potential therapy with clinical significance. *Med Gas Res* 2013; 3(1): 10, <https://doi.org/10.1186/2045-9912-3-10>.
12. Тарасов Н.И., Тепляков А.Т., Малахович Е.В., Степачева Т.А., Калюжин В.В., Пушникова Е.Ю., Федосова Н.Н. Состояние перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты крови у больных инфарктом миокарда, отягощенным недостаточностью кровообращения. *Терапевтический архив* 2002; 12: 12–15.
Tarasov N.I., Teplyakov A.T., Malakhovich E.V., Stepacheva T.A., Kalyuzhin V.V., Pushnikova E.Yu., Fedosova N.N. The state of lipid peroxidation, antioxidant protection of blood in patients with myocardial infarction, aggravated by circulatory insufficiency. *Terapevticheskii arkhiv* 2002; 12: 12–15.
13. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Военнов О.В., Мошнина Е.В., Шумилова А.В. Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудистотромбоцитарного гемостаза при черепномозговой травме. *Общая реаниматология* 2016; 12(5): 42–51, <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-5-42-51>.
14. Ge L., Yang M., Yang N.N., Yin X.X., Song W.G. Molecular hydrogen: a preventive and therapeutic medical gas for various diseases. *Oncotarget* 2017; 8(60): 102653–102673, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21130>.
15. Дерюгина А.В., Бояринов Г.А., Симутиц И.С., Никольский В.О., Кузнецов А.Б., Ефимова Т.С. Коррекция озонированной эритроцитной массой метаболических показателей эритроцитов и структуры миокарда после острой кровопотери. *Цитология* 2018; 60(2): 89–95, <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.02.03>.

Deryugina A.V., Boyarinov G.A., Simutis I.S., Nikolskiy V.O., Kuznetsov A.B., Efimova T.S. Correction of metabolic indicators of erythrocytes and the structure of myocardium after acute blood loss using an ozonized erythrocytal mass. *Tsitologiya* 2018; 60(2): 89–95, <https://doi.org/10.31116/tsitol.2018.02.03>.

16. Ohta S. Molecular hydrogen as preventive and therapeutic medical gas: initiation, development and potential of hydrogen medicine. *Pharmacol Ther* 2014; 144(1): 1–11, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.04.006>.

17. Бояринов Г.А., Симутис И.С., Никольский В.О., Дериюгина А.В., Бояринова Л.В., Гордецов А.С., Кузнецов А.Б. Роль трансфузии озонированной эритроцитной массы в восстановлении морфологических изменений миокарда при кровопотере. *Общая реаниматология* 2018; 14(3): 27–35, <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-27-35>.

Boyarinov G.A., Simutis I.S., Nikolskiy V.O., Deryugina A.V., Boyarinova L.V., Gordetsov A.S., Kuznetsov A.B. The role of ozonized erythrocytic mass transfusion in the restoration of myocardial morphological changes during blood loss

(experimental study). *Obsaa reanimatologia* 2018; 14(3): 27–35, <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-3-27-35>.

18. 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(6): 688–694, <https://doi.org/10.1038/nm1577>.

19. Чепур С.В., Плужников Н.Н., Хурцилава О.Г., Маевский Е.И., Гоголевский А.С., Тюнин М.А., Бакулина Л.С., Лобеева А.С. Биологические эффекты молекулярного водорода и возможности его применения в клинической практике. *Успехи современной биологии* 2017; 137(3): 311–318.

Chepur S.V., Pluzhnikov N.N., Khurtsilava O.G., Maevsky E.I., Gogolevsky A.S., Tyunin M.A., Bakulina L.S., Lobeeva A.S. Biological effects of molecular hydrogen and its application in clinical practice. *Uspehi sovremennoj biologii* 2017; 137(3): 311–318.

20. Li H.M., Shen L., Ge J.W., Zhang R.F. The transfer of hydrogen from inert gas to therapeutic gas. *Med Gas Res* 2017; 7(4): 265–272, <https://doi.org/10.4103/2045-9912.222451>.