MINI-REVIEW ARTICLE



Application of Hydrogen in Ophthalmology



Hiroshi Takahashi^{1,*}

¹Department of Ophthalmology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo113-8602, Japan

ARTICLE HISTORY

Received: April 17, 2020 Accepted: August 09, 2020

DOI: 10.2174/1381612826666201019103446



Abstract: This report reviews studies on the use of H_2 in the ophthalmological field. In retinal diseases, particularly in a retinal ischemia-reperfusion injury, effects of H_2 are remarkable in reducing retinal tissue damage. H_2 treatment of corneal damage caused by alkali or UVB suppressed scar formation. The most unique application of H_2 in the ophthalmological field appears to be its use in phacoemulsification cataract surgery. Ultrasound oscillation produces ·OH through the cavitation phenomenon in the anterior chamber of the eye, which induces oxidative insults in the corneal endothelium. Phacoemulsification using H_2 dissolved in the irrigation solution significantly suppressed the corneal endothelial damage. The effect of H_2 was direct and clear, as H_2 instantly scavenges ·OH produced by ultrasound oscillation in the anterior chamber, thereby suppressing oxidative insults during the phacoemulsification procedure.

Keywords: Ophthalmology, retinal ischemia-reperfusion injury, retinal disease, corneal injury, phacoemulsification, corneal endothelium, cataract surgery.

1. INTRODUCTION

The effect of H_2 as a free radical scavenger was first reported in 2007 [1]. Since then, its usefulness has been reported in various studies, as shown in the other articles published in this special issue. In addition, the use of H_2 in the field of ophthalmology is thought to be a reasonable application if oxidative stress or reactive oxygen species (ROS) are involved in the pathology of the condition. In this mini-review, recent studies that have evaluated this application in relation to the ophthalmological field are discussed.

2. RETINA AND UVEA

We used an animal model to investigate the effects of H₂ in retinal ischemia-reperfusion (I/R) injury [2]. This is the first study that has revealed the usefulness of H₂ within the ophthalmology field. Central retinal artery occlusion (CRAO) is one of the most serious eye diseases that often result in a loss of vision. Similar to myocardial infarction, the retinal tissue is first damaged by ischemia and then by reperfusion injury, which is caused by free radicals. Previous studies have shown that antioxidants can reduce retinal damage however, as providing antioxidants into the vitreous body by topical administration is not easy, they need to be injected into the eye. Therefore, antioxidative reagents without any substantial side effects are strongly desirable. Based on this background, we investigated the usefulness of H₂ in CRAO. Retinal ischemia was induced in rats by increasing the intraocular pressure (IOP) for 60 minutes. H₂-loaded solutions were made by dissolving H₂ gas into saline until reaching saturated levels and then continuously administering it on the ocular surface during the ischemia and reperfusion periods. There was an instant increase in the H2 concentration in the vitreous body. Although the sources and mechanisms of ROS generation that occur during I/R with the transiently raised IOP are not clearly identified, ROS damages neurons in the ganglion cell layer, inner nuclear layer, and outer nuclear layer of the retina primarily by apoptosis. H₂ solutions dramatically decreased 4- hydroxynonenal (HNE), 8- hydroxy-2-deoxyguanosine (OHdG), and TUNEL

positive cells, which suggested that H₂ protected lipids from peroxidation and DNA from oxidation, thus reducing subsequent retinal cell death after I/R injury, and therefore preventing retinal thinning. The results of this study indicated that H₂ solutions can be a useful neuroprotective and antioxidative therapeutic treatment for acute retinal I/R injury.

Since our initial report, several studies have demonstrated the effects of H₂ in conjunction with retinal damage related to oxidative stress-caused issues, such as light-induced retinal damage [3, 4], glutamate-induced excitotoxic retinal injury [5], neurovascular dysfunction in diabetic retinopathy [6], traumatic optic neuropathy [7], photoreceptor degeneration [8], age-related macular degeneration (AMD) [9], and branch retinal vein occlusion [10]. Among these studies, AMD research [9] is thought to be important, as this disease is one of the most common causes of vision loss in developed countries throughout the world. The effects of intragastric administration of H₂-rich water have been investigated using AMD animal models. These studies have shown that the retinal damage in these AMD models was related to apoptosis pathways, while H₂rich water effectively reversed the effects that the apoptosis induced. H₂-rich water produces its anti-apoptotic effect by increasing Sirt1 expression, which has been reported to have anti-apoptotic and anti-oxidative stress effects [4]. Thus, these study results suggested that H₂ administration could be a promising treatment for AMD therapy.

In addition, oxidative stress appears to play a critical role in the pathogenesis of uveitis. A further study examined the intraperitoneal injection of H_2 -rich saline in an endotoxin-induced uveitis animal model. Although H_2 treatment was not obviously able to mitigate the uveitis, it was able to inhibit the elevation of aqueous humor protein, which suggests there is some anti-inflammatory effect caused by H_2 in uveitis cases [11].

3. CORNEA AND OCULAR SURFACE

In corneal alkali injury that can potentially result in serious visual impairment due to the corneal opacity associated with pathological angiogenesis, there is enhanced ROS production in the cornea. As it was shown that immediate irrigation of the cornea with H₂ solution significantly decreased angiogenesis and prevent-

^{*} Address correspondence to this author at the Department of Ophthalmology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan; Tel: +81-3-3822-2131 (Ext: 6747); Fax: +81-3-5685-0988; E-mail: tash@nms.ac.jp

ed the loss of transparency of the cornea, this suggested its potential use as a new treatment for corneal alkali burn [12, 13]. UVB irradiation of the cornea also results in oxidative stress and can cause scar formation and neovascularization. By using H₂ treatment, the oxidative damage was suppressed and the cornea healed with a restoration of transparency, which additionally suggested that H₂ could be a novel prophylactic approach for corneal photodamage [14]. Dry eye is one of the most ubiquitous ocular surface disorders in the world. In subjects with dry eye conditions, not only the tear volume but also the tear film stability is important, as the proper stability of the tear film is essential for visual functions. In a unique study by Kawashima et al., they demonstrated the usefulness of H₂-producing milk in preventing reductions in tear stability in subjects using visual display terminals [15]. After ingesting H₂producing milk that was prepared by adding the active ingredients for producing H₂ in the intestine to a milk solution, there was a significantly better tear film stability as compared to normal milk. The authors speculated that H₂ produced by intestinal bacteria reached the lacrimal tissue and decreased these oxidative stresses.

4. PHACOEMULSIFICATION CATARACT SURGERY

Of the various fields that have used H₂ for therapeutic interventions, the use of H₂ in phacoemulsification cataract surgery appears to be the most simple and reasonable application. Today, most cataract surgeries are performed by phacoemulsification, which employs high-intensity ultrasound energy for fragmentation and emulsification of the lens. With the development of surgical devices and techniques, the safety and efficacy of phacoemulsification have significantly improved. However, since phacoemulsification use has been expanded to include mature cataracts with a hard lens nucleus, a greater ultrasound energy is needed for the emulsification. As a result, this can lead to a greater risk of corneal endothelial damage. Furthermore, excessive corneal endothelial damage causes corneal edema, which results in bullous keratopathy (BK). Since human corneal endothelial cells lack the ability to regenerate in vivo, corneal transplantation is the only effective cure. A recent national survey of BK in Japan concluded that cataract surgery was the most common cause of penetrating keratoplasty [16]. In addition, recent studies in both the UK and USA showed that cataract surgery positioned second following Fuchs' endothelial dystrophy in the indications for endothelial keratoplasty [17, 18]. Thus, the prevention of corneal endothelial damage during phacoemulsification is still an important matter for cataract surgeons.

Intraoperative factors recognized to cause corneal endothelial damage include the collision of the lens nucleus fragments with the corneal endothelium, a localized rise in temperature, air bubbles, or an excessive amount of ultrasound energy. In addition to these factors, free radicals have been shown to play an important role in corneal endothelial damage. High-intensity ultrasound oscillation induces cavitation in the aqueous solution, which leads to the production of free radicals through a phenomenon called sonolysis $(H_2O \rightarrow \cdot OH + \cdot H)$ [19]. We demonstrated the hydroxyl radical (·O-H) production in the anterior chamber of a model eye under clinical conditions of phacoemulsification by employing electron-spin resonance (ESR) analysis [20]. In addition, we proved that free radicals associated with phacoemulsification did indeed cause oxidative damage in the corneal endothelium in animal eyes using the oxidative stress marker, 8-OHdG [21]. One of the standard procedures in phacoemulsification is the injection of the ophthalmic viscosurgical device (OVD) into the anterior chamber before applying the ultrasound energy. The major ingredient of OVD is sodium hyaluronate, which is a free radical scavenger. In a previous eye model study, we showed the scavenging effect of OVD against the

·OH caused by ESR [20]. However, the effect of the material depends on its retention in the anterior chamber during phacoemulsification. Since H_2 was reported to selectively scavenge ·OH *in vitro* and showed a therapeutic antioxidant activity *in vivo* [1], we have proposed a new method that uses H_2 to provide continuous protection from oxidative insults during surgery. We investigated the effect of H_2 dissolved in the irrigation solution during ultrasound oscillation both *in vitro* and in an animal model [22]. ESR analysis *in vitro* clearly demonstrated the effect of H_2 in decreasing ·OH production, while the animal study showed its significant effect in protecting the corneal endothelium from oxidative insults.

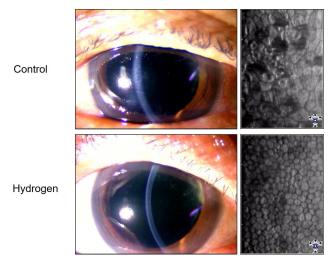


Fig. (1). A typical clinical course for the slit-lamp and specular microscopy seen in a patient on Day 1 after phacoemulsification. Compared to the eye with the control solution, corneal edema is apparently milder in the eye with the H₂ solution. Also, specular microscopy (x 300) revealed markedly milder damage in corneal endothelial cells in the eye with the H₂ solution compared to the eye with the control solution. (A higher resolution / colour version of this figure is available in the electronic copy of the article).

After assessing these results, the next step was to move on to a clinical trial [23]. A single-center, prospective, randomized, double-masked clinical trial was designed in which phacoemulsification was performed using a H₂ solution in one eye, while a conventional solution was used in the contralateral eye in 32 patients who had cataracts of similar nucleus hardness in both eyes. The main outcome measures were the corneal endothelial cell density at the center of the cornea, which was measured using noncontact specular microscopy. H₂ in the irrigation solution exhibited a significant effect in reducing corneal endothelial damage caused by phacoemulsification. Fig. (1) shows a typical case in which the effect of H₂ was clearly shown in both the slit-lamp and the specular microscopy photographs. Since it is not uncommon to see an edematous cornea on the day following surgery, the effect of H₂ was surprising. In addition, these results suggest that a substantial portion of the corneal endothelial damage with phacoemulsification was caused by oxidative stress. Since H₂ has been reported to have cytoprotective effects in many pathological conditions [24], such indirect effects are to be expected. However, during phacoemulsification, the effect of H₂ was direct and clear. H₂ immediately scavenged the ·OH that was produced by the ultrasound power and consequently suppressed the oxidative insults with phacoemulsifica-

CONCLUSION

Even though the usefulness of H₂ has been clearly demonstrated in some studies on I/R retinal injury, corneal alkali injury, or phacoemulsification cataract surgery, its application in the field of ophthalmology has yet to be fully evaluated. Since sufficient concentrations can be obtained within the ocular tissue after administrations on the ocular surface, application over a wider range of ophthalmic fields is expected.

CONSENT FOR PUBLICATION

Not applicable.

FUNDING

None.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise

ACKNOWLEDGEMENTS

Declared none.

REFERENCES

- [1] Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, *et al.* Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. Nat Med 2007; 13(6): 688-94. http://dx.doi.org/10.1038/nm1577 PMID: 17486089
- [2] Oharazawa H, Igarashi T, Yokota T, et al. Protection of the retina by rapid diffusion of hydrogen: administration of hydrogen-loaded eye drops in retinal ischemia-reperfusion injury. Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51(1): 487-92. http://dx.doi.org/10.1167/iovs.09-4089 PMID: 19834032
- [3] Feng M, Wang XH, Yang XB, Xiao Q, Jiang FG. Protective effect of saturated hydrogen saline against blue light-induced retinal damage in rats. Int J Ophthalmol 2012; 5(2): 151-7. PMID: 22762040
- [4] Qi LS, Yao L, Liu W, et al. Sirtuin type 1 mediates the retinal protective effect of hydrogen-rich saline against light-induced damage in rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015; 56(13): 8268-79. http://dx.doi.org/10.1167/iovs.15-17034 PMID: 26720481
- [5] Wei L, Ge L, Qin S, et al. Hydrogen-rich saline protects retina against glutamate-induced excitotoxic injury in guinea pig. Exp Eye Res 2012; 94(1): 117-27. http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2011.11.016 PMID: 22154552
- [6] Feng Y, Wang R, Xu J, et al. Hydrogen-rich saline prevents early neurovascular dysfunction resulting from inhibition of oxidative stress in STZ-diabetic rats. Curr Eye Res 2013; 38(3): 396-404. http://dx.doi.org/10.3109/02713683.2012.748919 PMID: 23252792
- [7] Sun JC, Xu T, Zuo Q, et al. Hydrogen-rich saline promotes survival of retinal ganglion cells in a rat model of optic nerve crush. PLoS One 2014; 9(6): e99299. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0099299 PMID: 24915536
- [8] Chen T, Tao Y, Yan W, et al. Protective effects of hydrogen-rich saline against N-methyl-N-nitrosourea-induced photoreceptor degeneration. Exp Eye Res 2016; 148: 65-73. http://dx.doi.org/10.1016/j.exer.2016.05.017 PMID: 27215478
- [9] Liu Y, Li R, Xie J, et al. Protective effect of hydrogen on sodium iodate-induced age-related macular degeneration in mice. Front Aging Neurosci 2018; 10: 389.

- http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2018.00389 PMID: 30564112
- [10] Long P, Yan W, He M, et al. Protective effects of hydrogen gas in a rat model of branch retinal vein occlusion via decreasing VEG-F-α expression. BMC Ophthalmol 2019; 19(1): 112. http://dx.doi.org/10.1186/s12886-019-1105-2 PMID: 31096936
- [11] Yan WM, Zhang L, Chen T, et al. Effects of hydrogen-rich saline on endotoxin-induced uveitis. Med Gas Res 2017; 7(1): 9-18. http://dx.doi.org/10.4103/2045-9912.202905 PMID: 28480027
- [12] Kubota M, Shimmura S, Kubota S, et al. Hydrogen and N-acetyl-L-cysteine rescue oxidative stress-induced angiogenesis in a mouse corneal alkali-burn model. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52(1): 427-33.
 - http://dx.doi.org/10.1167/iovs.10-6167 PMID: 20847117
- [13] Cejka C, Kossl J, Hermankova B, Holan V, Cejkova J. Molecular hydrogen effectively heals alkali-injured cornea via suppression of oxidative stress. Oxid Med Cell Longev 2017; 2017: 8906027. http://dx.doi.org/10.1155/2017/8906027 PMID: 28400915
- [14] Cejka C, Kossl J, Hermankova B, et al. Therapeutic effect of molecular hydrogen in corneal UVB-induced oxidative stress and corneal photodamage. Sci Rep 2017; 7(1): 18017. http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-18334-6 PMID: 29269749
- [15] Kawashima M, Tsuno S, Matsumoto M, Tsubota K. Hydro-gen-producing milk to prevent reduction in tear stability in persons using visual display terminals. Ocul Surf 2019; 17(4): 714-21.
- http://dx.doi.org/10.1016/j.jtos.2019.07.008 PMID: 31352083
 [16] Shimazaki J, Amano S, Uno T, Maeda N, Yokoi N. National survey on bullous keratopathy in Japan. Cornea 2007; 26(3): 274-8. http://dx.doi.org/10.1097/ICO.0b013e31802c9e19 PMID: 17413952
- [17] Keenan TD, Jones MN, Rushton S, Carley FM. Trends in the indications for corneal graft surgery in the United Kingdom: 1999 through 2009. Arch Ophthalmol 2012; 130(5): 621-8. http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.2585 PMID: 22652847
- [18] Park CY, Lee JK, Gore PK, Lim CY, Chuck RS. Keratoplasty in the United States: A 10-year review from 2005 through 2014. Ophthalmology 2015; 122(12): 2432-42.
- http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.08.017 PMID: 26386848

 [19] Pirazzoli G, D'Eliseo D, Ziosi M, Acciarri R. Effects of phacoemulsification time on the corneal endothelium using phacofracture and phaco chop techniques. J Cataract Refract Surg 1996; 22(7): 967-9.

 http://dx.doi.org/10.1016/S0886-3350(96)80200-8 PMID:
- [20] Takahashi H, Sakamoto A, Takahashi R, Ohmura T, Shimmura S, Ohara K. Free radicals in phacoemulsification and aspiration procedures. Arch Ophthalmol 2002; 120(10): 1348-52.
- http://dx.doi.org/10.1001/archopht.120.10.1348 PMID: 12365914

 Murano N, Ishizaki M, Sato S, Fukuda Y, Takahashi H. Corneal endothelial cell damage by free radicals associated with ultrasound oscillation. Arch Ophthalmol 2008; 126(6): 816-21. http://dx.doi.org/10.1001/archopht.126.6.816 PMID: 18541846
- [22] Igarashi T, Ohsawa I, Kobayashi M, et al. Hydrogen prevents corneal endothelial damage in phacoemulsification cataract surgery. Sci Rep 2016; 6: 31190. http://dx.doi.org/10.1038/srep31190 PMID: 27498755
- [23] Igarashi T, Ohsawa I, Kobayashi M, et al. Effects of hydrogen in prevention of corneal endothelial damage during phacoemulsification: A prospective randomized clinical trial. Am J Ophthalmol 2019; 207: 10-7. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2019.04.014 PMID: 31077667
- [24] Ichihara M, Sobue S, Ito M, Ito M, Hirayama M, Ohno K. Beneficial biological effects and the underlying mechanisms of molecular hydrogen comprehensive review of 321 original articles. Med Gas Res 2015; 5: 12. http://dx.doi.org/10.1186/s13618-015-0035-1 PMID: 26483953

Аннотация:

В данном докладе представлен обзор исследований по применению Н2 (молекулы водорода) в офтальмологии. При заболеваниях сетчатки, особенно при ишемии-реперфузионном (ограничение кровоснабжения и его возобновление - прим.) повреждении сетчатки (внутренняя оболочка глаза, являющаяся периферическим отделом зрительного анализатора; содержит фоторецепторные клетки, обеспечивающие восприятие и преобразование электромагнитного излучения видимой части спектра в нервные импульсы, а также обеспечивает их первичную обработку), эффекты Н2 замечательны в уменьшении повреждения тканей сетчатки. Лечение Н2 повреждений роговицы, вызванных щелочью или УФлучами, подавляло образование рубцов (рубцы ухудшают зрение, могут перейти в бельмо - прим.). Наибольшая уникальность применения Н2 в офтальмологической области представляется его использованием в факоэмульсификационной хирургии катаракты (микрохирургия -прим.). Ультразвуковая осцилляция (колебание волн - прим.) производит -ОН (гидроксильный радикал -прим.) через явление кавитации (образования пузырьков/пустот в жидких средах, с последующим их схлопыванием и высвобождением большого количества энергии, которое сопровождается шумом и гидравлическими ударами- прим.) в передней камере глаза, что вызывает окислительные нарушения в эндотелии роговицы (эндотелий роговицы управляет транспортом жидкости и растворенных веществ по задней поверхности роговицы и поддерживает роговицу в слегка обезвоженном состоянии, необходимом для оптической прозрачности прим). Факоэмульсификация с использованием Н2, растворенного в ирригационном растворе (используется в глазной хирургии для вымывания хрусталиковых масс при экстракции катаракты, при промывании передней камеры и для защиты окружающих тканей при других оперативных вмешательствах, замещении влаги передней камеры в ходе операции - прим.) значительно подавляла повреждение эндотелия роговицы. Эффект Н2 был прямым и очевидным, поскольку Н2 мгновенно сжигает -ОН, образующийся при ультразвуковых колебаниях в передней камере, тем самым подавляя окислительные повреждения (процесс повреждения клетки в результате окисления- прим.) во время процедуры факоэмульсификации.

1. ВВЕДЕНИЕ

Впервые о действии H2 как поглотителя свободных радикалов было сообщено в 2007 году [1]. С тех пор о его пользе сообщалось в различных исследованиях, как показано в других статьях, опубликованных в этом специальном выпуске. Кроме того, использование H2 в офтальмологии

считается целесообразным, если в патологии заболевания участвует окислительный стресс или реактивные виды кислорода (ROS). В этом миниобзоре обсуждаются недавние исследования, в которых оценивалось это применение в офтальмологической области.

2. Мы использовали животную модель для изучения действия Н2 при ишемии-реперфузии (I/R) сетчатки [2]. Это первое исследование, которое показало полезность Н2 в офтальмологии. Окклюзия центральной артерии сетчатки (CRAO) (нарушение проходимости центральной вены, точечные кровоизлияния - прим.) - одно из самых серьезных глазных заболеваний, которое часто приводит к потере зрения. Подобно инфаркту миокарда, ткань сетчатки повреждается сначала ишемией (снижение кровоснабжения), а затем реперфузионным повреждением (в результате восстановления кровообращения- прим.), которое вызывается свободными радикалами. Предыдущие исследования показали, что антиоксиданты могут уменьшить повреждение сетчатки, однако, поскольку доставить антиоксиданты в стекловидное тело (гелеподобное прозрачное вещество, заполняющее пространствомежду хрусталиком и сетчаткой в глазу, занимает около 2/3 объёма глазного яблока, является его постоянной структурой, не регенерирует и замещается при потере внутриглазной жидкости- прим.) путем местного введения непросто, их необходимо вводить в глаз. Поэтому крайне желательны антиоксидантные реагенты без существенных побочных эффектов. Исходя из этого, мы исследовали полезность H2 в CRAO. Ишемию сетчатки вызывали у крыс путем повышения внутриглазного давления (ВГД) в течение 60 минут. Н2-нагруженные растворы изготавливались путем растворения газа Н2 в физиологическом растворе до достижения насыщенного уровня, а затем непрерывно вводились на глазную поверхность в периоды ишемии и реперфузии. Наблюдалось мгновенное увеличение концентрации Н2 в стекловидном теле. Хотя источники и механизмы генерации ROS, происходящей во время И/Р с транзиторно повышенным ВГД, точно не установлены, ROS повреждает нейроны в слое ганглиозных клеток (нервные клетки сетчатки глаза - прим.), внутреннем ядерном слое и наружном ядерном слое сетчатки в основном путем апоптоза (гибель клетки прим.). Растворы H2 резко снижали уровень 4-гидроксиноненаля (HNE), 8гидрокси-2-дезоксигуанозина (OHdG) и TUNEL положительных клеток, что позволило предположить, что Н2 защищает липиды от перекисного окисления и ДНК от окисления, тем самым уменьшая последующую гибель клеток сетчатки после I/R травмы и, следовательно, предотвращая истончение сетчатки. Результаты этого исследования показали, что растворы Н2 могут быть полезным нейропротекторным (защита нервных клетокприм.) и антиоксидантным (тормозят окисление- прим.) терапевтическим средством для лечения острого повреждения сетчатки при И/Р.

После нашего первоначального отчета несколько исследований продемонстрировали действие Н2 при повреждениях сетчатки, связанных с окислительным стрессом, таких как светоиндуцированное повреждение сетчатки [3, 4], индуцированное глутаматом эксайтотоксическое повреждение сетчатки [5], нейрососудистая дисфункция при диабетической ретинопатии [6], травматическая нейропатия зрительного нерва [7], дегенерация фоторецепторов [8], возрастная макулярная дегенерация (ВМД) [9] и окклюзия ветвей вен сетчатки [10]. Среди этих исследований исследование ВМД [9] считается важным, поскольку это заболевание является одной из наиболее распространенных причин потери зрения в развитых странах мира. Эффекты внутрижелудочного введения воды, обогащенной Н2, были исследованы на животных моделях ВМД. Эти исследования показали, что повреждение сетчатки в этих моделях ВМД было связано с апоптозом, а богатая Н2 вода эффективно отменяла эффекты, вызванные апоптозом. Богатая Н2 вода оказывает антиапоптотический эффект за счет увеличения экспрессии Sirt1, который, как сообщалось, обладает антиапоптотическим и антиокислительным действием [4]. Таким образом, результаты этого исследования позволили предположить, что прием Н2 может стать перспективным методом лечения ВМД.

Кроме того, окислительный стресс, по-видимому, играет важную роль в патогенезе увеита (развитие воспаления увеального тракта сосудистой оболочки глаза- прим.). В другом исследовании изучалось внутрибрюшинное введение обогащенного Н2 физраствора в животной модели увеита, вызванного эндотоксином. Хотя лечение Н2, очевидно, не смогло смягчить течение увеита, оно смогло подавить повышение уровня белка водного гумора, что позволяет предположить наличие некоторого противовоспалительного эффекта, вызываемого Н2 в случаях увеита [11].

3. РОГОВИЦА И ГЛАЗНАЯ ПОВЕРХНОСТЬ

При щелочной травме роговицы (отличаются большой глубиной поражения прим.), которая потенциально может привести к серьезным нарушениям зрения из-за помутнения роговицы, связанного с патологическим ангиогенезом, в роговице происходит усиленная выработка ROS (активных форм кислорода- прим.). Поскольку было показано, что немедленное орошение роговицы раствором Н2 значительно снижает ангиогенез (процесс образования новых кровеносных сосудов в органе или ткани, в ходе которого происходит реорганизация первичной капиллярной сети, которая сокращается до более простой и чёткой системы капилляров, артерий и вен. В норме в организме процессы ангиогенеза протекают с умеренной интенсивностью и активизируются только при регенерации повреждённых тканей, канализации тромбов, ликвидации очагов воспаления,

образовании рубца и тому подобных процессах восстановления, а также при росте и развитии организма - прим.) и предотвращает потерю прозрачности роговицы, это позволило предположить возможность его использования в качестве нового метода лечения щелочного ожога роговицы [12, 13]. УФоблучение роговицы также приводит к окислительному стрессу и может вызвать образование рубцов и неоваскуляризацию (патологическое разрастание сосудов роговицы, вызывающее ухудшение зрения. Происходит вследствие поражения роговицы. Заболевания роговицы являются третьей по распространённости причиной слепоты во всем мире, и в большинстве случаев наблюдается неоваскуляризация роговицы- прим.) . При использовании Н2, окислительное повреждение было подавлено, и роговица зажила с восстановлением прозрачности, что дополнительно позволило предположить, что Н2 может быть новым профилактическим подходом к фотоповреждению (от воздействия уф-лучей - прим.) роговицы [14]. Сухой глаз - одно из самых распространенных заболеваний глазной поверхности в мире. У людей с состоянием сухого глаза важен не только объем слезы, но и стабильность слезной пленки, поскольку надлежащая стабильность слезной пленки необходима для зрительных функций. В уникальном исследовании Кавашима и др. продемонстрировали полезность Н2-продуцирующего молока для предотвращения снижения стабильности слезной пленки у людей, использующих визуальные дисплейные терминалы [15]. После употребления Н2-продуцирующего молока, которое было приготовлено путем добавления активных ингредиентов для производства Н2 в кишечнике в молочный раствор, наблюдалась значительно лучшая стабильность слезной пленки по сравнению с обычным молоком. Авторы предположили, что Н2, вырабатываемый кишечными бактериями, достигал слезной ткани и снижал окислительный стресс.

4. ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИОННАЯ ХИРУРГИЯ КАТАРАКТЫ

Из различных областей, в которых H2 используется для терапевтических вмешательств, применение H2 в факоэмульсификационной хирургии катаракты представляется наиболее простым и разумным. Сегодня большинство операций по удалению катаракты проводится методом факоэмульсификации, при котором используется высокоинтенсивная ультразвуковая энергия для фрагментации и эмульгирования хрусталика. С развитием хирургических устройств и методик безопасность и эффективность факоэмульсификации значительно повысились. Однако с тех пор, как факоэмульсификация стала применяться при зрелых катарактах с твердым ядром хрусталика, для эмульсификации требуется большая энергия ультразвука. В результате это может привести к большему риску

повреждения эндотелия роговицы. Более того, чрезмерное повреждение эндотелия роговицы вызывает отек роговицы, что приводит к буллезной кератопатии (БК) (снижение остроты зрения, болевой синдромом, ощущение инородного тела в глазу, фотофобия, повышенная слезоточивость- прим.). Поскольку эндотелиальные клетки роговицы человека не обладают способностью к регенерации in vivo (внутри живого организма или внутри клетки- прим.), единственным эффективным методом лечения является пересадка роговицы. Недавнее национальное исследование БК в Японии показало, что хирургия катаракты была наиболее распространенной причиной проникающей кератопластики [16]. Кроме того, недавние исследования в Великобритании и США показали, что хирургия катаракты занимает второе место после эндотелиальной дистрофии Фукса в показаниях к эндотелиальной кератопластике [17, 18]. Таким образом, профилактика повреждения эндотелия роговицы во время факоэмульсификации остается важным вопросом для катарактальных хирургов.

Интраоперационные факторы, способные вызвать повреждение эндотелия роговицы, включают столкновение фрагментов ядра линзы с эндотелием роговицы, локальное повышение температуры, пузырьки воздуха или чрезмерное количество ультразвуковой энергии. В дополнение к этим факторам было показано, что свободные радикалы играют важную роль в повреждении эндотелия роговицы. Высокоинтенсивные ультразвуковые колебания вызывают кавитацию в водном растворе, что приводит к образованию свободных радикалов в результате явления, называемого сонолизом (H2O \rightarrow -OH +-H) [19]. Мы продемонстрировали производство гидроксильных радикалов (-ОН) в передней камере модельного глаза в клинических условиях факоэмульсификации с помощью анализа электронноспинового резонанса (ЭСР) [20]. Кроме того, мы доказали, что свободные радикалы, связанные с факоэмульсификацией, действительно вызывают окислительное повреждение эндотелия роговицы в глазах животных с использованием маркера окислительного стресса 8-OHdG [21]. Одной из стандартных процедур при факоэмульсификации является введение офтальмологического вискохирургического устройства (OVD) в переднюю камеру перед применением ультразвуковой энергии. Основным ингредиентом OVD является гиалуронат натрия, который является поглотителем свободных радикалов. В предыдущем исследовании на модели глаза мы продемонстрировали эффект разложения OVD в отношении свободных радикалов. После оценки этих результатов следующим шагом был переход к клиническому исследованию [23]. Было разработано одноцентровое (проведенное в одном исследовательском центре-прим.), проспективное (исследование, в котором группа, сформированная в настоящее время, прослеживается в будущем- прим.), рандомизированное (случайное

распределение субъектов в две или более группы, с различным отношением к ним, а затем сравнение их результатов-прим.) клиническое исследование с двойной маской (слепое с плацебо- прим.), в котором факоэмульсификация проводилась с использованием раствора Н2 в одном глазу, а в противоположном глазу использовался обычный раствор у 32 пациентов с катарактой с одинаковой твердостью ядра в обоих глазах. Основным показателем была плотность эндотелиальных клеток роговицы в центре роговицы, которая измерялась с помощью бесконтактной спекулярной микроскопии. Н2 в ирригационном растворе продемонстрировал значительный эффект в снижении повреждения эндотелия роговицы, вызванного факоэмульсификацией. На рис. (1) показан типичный случай, в котором эффект Н2 был четко выражен как в щелевой лампе, так и на фотографиях, сделанных с помощью спекулярной микроскопии. Поскольку нередко можно увидеть отечную роговицу на следующий день после операции, эффект H2 оказался неожиданным. Кроме того, эти результаты позволяют предположить, что значительная часть повреждений эндотелия роговицы при факоэмульсификации была вызвана окислительным стрессом. Поскольку сообщалось, что Н2 оказывает цитопротекторное действие (способность повышать защитные возможности слизистой оболочки, в частности, стимулируя синтез простагландинов и эпидермального фактора роста-прим.) при многих патологических состояниях [24], следует ожидать таких косвенных эффектов. Однако во время факоэмульсификации действие Н2 было прямым и явным. Н2 немедленно удалял -ОН, образовавшийся под действием ультразвука, и, следовательно, подавлял окислительные нарушения при факоэмульсификации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что полезность H2 была четко продемонстрирована в некоторых исследованиях, посвященных I/R травме сетчатки, щелочной травме роговицы или факоэмульсификации катаракты, его применение в офтальмологии еще предстоит полностью оценить. Поскольку достаточные концентрации могут быть получены внутри глазной ткани после введения на глазную поверхность, ожидается применение в более широком диапазоне офтальмологических областей.