

Die Rolle von molekularem Wasserstoff beim Altern und bei altersbedingten Krankheiten

[Zhiling Fu](#)¹, [Jin Zhang](#)¹, [Yan Zhang](#)¹, [✉](#)

[Informationen zum Autor](#) [Anmerkungen zum Artikel](#) [Informationen zu Urheberrecht und Lizenz](#)

PMCID: PMC8956398 PMID: [35340218](#)

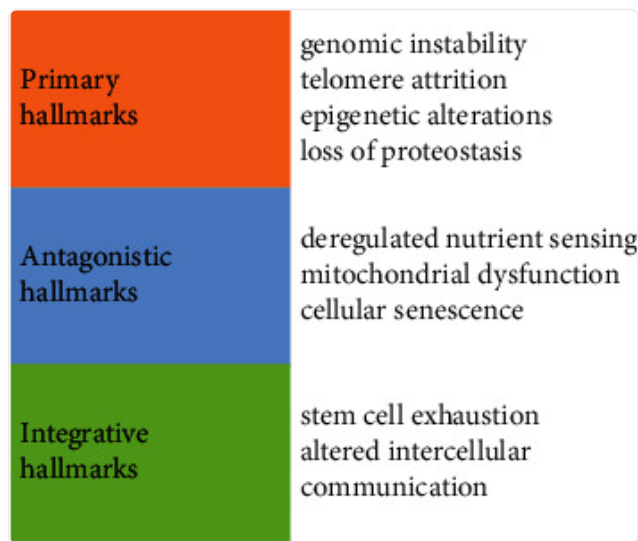
Abstrakt

Das Altern ist ein physiologischer Prozess des fortschreitenden Verfalls der Organismusfunktion im Laufe der Zeit. Es betrifft jedes Organ im Körper und stellt ein erhebliches Risiko für chronische Krankheiten dar. Molekularer Wasserstoff hat therapeutische und vorbeugende Wirkungen auf verschiedene Organe. Es hat antioxidative Eigenschaften, da es Hydroxylradikale direkt neutralisiert und den Peroxynitritspiegel senkt. Es aktiviert auch Nrf2 und HO-1, die viele antioxidative Enzyme und Proteasomen regulieren. Durch seine antioxidative Wirkung erhält Wasserstoff die genomische Stabilität, mildert die zelluläre Seneszenz und beteiligt sich an der Histonmodifikation, der Telomererhaltung und der Proteostase. Darüber hinaus kann Wasserstoff Entzündungen vorbeugen und das nährstoffempfindliche mTOR-System, die Autophagie, die Apoptose und die Mitochondrien regulieren, die alle Faktoren sind, die mit dem Altern zusammenhängen. Wasserstoff kann auch zur Vorbeugung und Behandlung verschiedener altersbedingter Krankheiten wie neurodegenerativen Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenerkrankungen, Diabetes und Krebs eingesetzt werden. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die Grundlagenforschung und die jüngste Anwendung von Wasserstoff zur Unterstützung der Verwendung von Wasserstoff in der Medizin zur Altersprävention und zur Therapie altersbedingter Krankheiten.

1. Einleitung

Das Altern ist ein physiologischer Prozess des fortschreitenden Verfalls der Funktionsreserve eines Organismus. Es ist fast universell in der gesamten lebenden Welt [1]. Forscher haben sich jahrzehntelang auf die Erforschung der zugrunde liegenden zellulären Mechanismen des Alterns konzentriert [2] und haben herausgefunden, dass eine Vielzahl von metabolischen, biochemischen und molekularen Veränderungen, die auf zellulärer Ebene auftreten, zu Funktionsverlusten während des Alterungsprozesses beitragen [3]. Neun Kandidatenpfade, die zum Alterungsprozess beitragen, wurden identifiziert und als "Kennzeichen des Alterns" [4] kategorisiert ([Abbildung 1](#)).

Abbildung 1.



[In einem neuen Tab öffnen](#)

Kennzeichen des Alterns. Primäre Kennzeichen gelten alle als eindeutig negativ und verursachen Zellschäden. Antagonistische Kennzeichen entfalten bei niedrigen Konzentrationen positive Wirkungen, werden aber bei hohen Konzentrationen schädlich. Integrative Kennzeichen sind Ergebnisse der beiden vorangegangenen Kategorien, die die Homöostase und Funktion des Gewebes direkt beeinflussen.

Das Altern stellt ein kontinuierliches Risiko für chronische nichtübertragbare Krankheiten wie neurodegenerative Erkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVDs), Diabetes und Krebs dar [5], obwohl es nicht der einzige Faktor ist. In den letzten Jahrzehnten ist die durchschnittliche Lebenserwartung des Menschen erheblich gestiegen [6]. Insbesondere die absolute Zahl älterer Menschen ist in vielen Ländern gestiegen [7]. Es ist von großer Bedeutung, den Alterungsmechanismus zu verstehen und dann den Alterungsprozess und das Auftreten altersbedingter Erkrankungen weiter zu verzögern.

Molekularer Wasserstoff (H_2) ist ein farb- und geruchloses Gas und das leichteste unter allen Gasmolekülen. Seine therapeutische Wirkung wurde erstmals bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Haut nachgewiesen [8]. In einigen Bakterien kann H_2 als Elektronenquelle enzymatisch katabolisiert werden. Es kann auch ein Produkt des anaeroben Stoffwechsels sein. In Säugetierzellen, die keine funktionsfähigen Hydrogenase-Gene besitzen, wurde festgestellt, dass es sich um ein Inertgas handelt, das mit keinen biologischen Verbindungen reagiert [9]. Im Jahr 2007 entdeckten Forscher jedoch, dass H_2 antioxidative Eigenschaften hat, nachdem es Hydroxylradikale ($\bullet OH$) und Peroxynitrit ($ONOO^-$) in kultivierten Zellen selektiv neutralisiert hat. Es verhinderte auch Ischämie-Reperfusion (I/R)-Verletzungen und Schlaganfälle in einem Rattenmodell [10]. Bisher wurden die überlebensfördernden Eigenschaften einiger Antioxidantien in einigen Krankheitsmodellen nachgewiesen [11]. Es wurde gezeigt, dass H_2 den Fett- und Glukosestoffwechsel bei Patienten mit leichtem Typ-2-Diabetes mellitus oder eingeschränkter Glukosetoleranz verbessert [12]. Darüber hinaus hat eine kürzlich durchgeführte Studie gezeigt, dass die Aufnahme von wasserstoffreichem Wasser (HRW) mehrere altersbedingte Merkmale bei gesunden älteren Menschen, einschließlich einer verlängerten mittleren Telomerlänge, positiv beeinflusste und tendenziell die DNA-Methylierung verbesserte [13]. In dieser Übersichtsarbeit werden die möglichen zugrundeliegenden Mechanismen der Wirkung von H_2 gegen das Altern und seine potenziellen präventiven und therapeutischen Anwendungen bei altersbedingten Erkrankungen diskutiert.

2. Mögliche Mechanismen der Wirkung von molekularem H_2 gegen das Altern

2.1. Antioxidation

2.1.1. Oxidativer Stress

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) und reaktive Stickstoffspezies (RNS) sind reaktive radikalische bzw. nichtradikale Derivate von Sauerstoff und Stickstoff [14]. Sie werden von allen aeroben Zellen produziert und spielen sowohl unter normalen physiologischen als auch unter pathologischen Bedingungen eine entscheidende Rolle. ROS und RNS werden auf endogenen und exogenen Wegen erzeugt. Zu den endogenen Wegen gehören ROS, die in Mitochondrien erzeugt werden: Nicotinamid, Adenin, Dinukleotidphosphat (NADPH), Oxidase, Lipoxygenase und Angiotensin II. Zu den exogenen Wegen gehören Luft- und Wasserverschmutzung, Tabak, Alkohol, Schwermetalle, industrielle Lösungsmittel, Kochen und Strahlung, die im Körper zu freien Radikalen verstoffwechselt werden [14, 15].

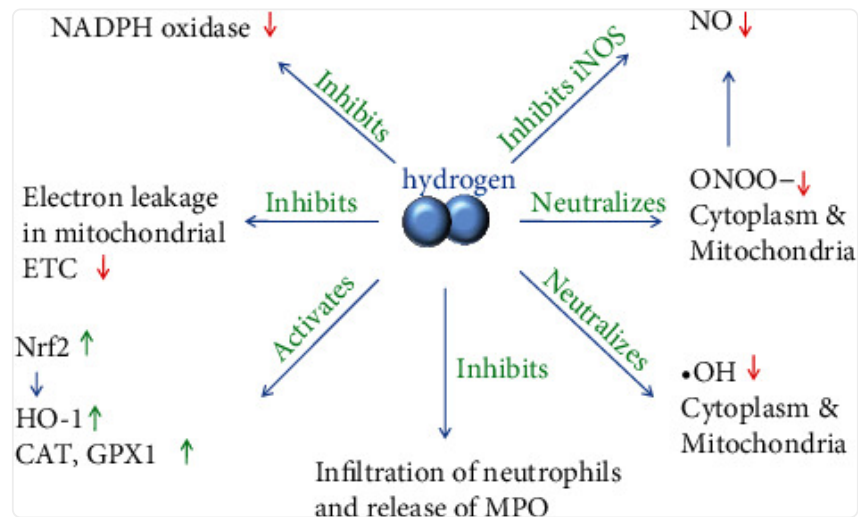
Der oxidative Stress tritt auf, wenn es aufgrund metabolischer und pathophysiologischer Veränderungen und Umweltstressbelastung zu einem Ungleichgewicht bei der Bildung und Entfernung von ROS und RNS kommt [16]. Oxidativer Stress kann akkumulative oxidative Schäden in Makromolekülen (Lipide, DNA und Proteine) verursachen und schließlich zu altersbedingten Funktionsverlusten führen [14, 17, 18]. Genomische Instabilität ist ein gemeinsamer Nenner des Alterns. *In-vitro-Studien* haben gezeigt, dass ROS DNA-Schäden induzieren kann, indem es Nukleosidbasen direkt oxidiert und Replikationsstress induziert [19]. Sie verursachen auch *in vivo* Strangbrüche und -abbau der mitochondrialen DNA (mtDNA) [20], während Ionisationsstrahlung und Exposition gegenüber ultraviolettem Licht ebenfalls mit DNA-Schäden verbunden sein können. Es ist jedoch möglicherweise keine Schlüsselspezies, die an endogenen oxidativen DNA-Schäden beteiligt ist [21]. Darüber hinaus haben Forscher in den letzten Jahren unerwartet beobachtet, dass eine Erhöhung der ROS das Altern nicht beschleunigt, während eine Verringerung der ROS-Spiegel durch Erhöhung der antioxidativen Abwehrkräfte zu einer verkürzten Lebensdauer führen kann [17]. Nichtsdestotrotz können ROS und RNS eine entscheidende Rolle im Alterungsprozess spielen, und die Beziehung zwischen ROS/RNS und Alterung ist komplex. ROS und RNS können je nach Art und Bedingungen sowohl vorteilhaft als auch schädlich sein.

2.1.2. Eigenschaften der antioxidativen Wirkung von H₂

Die antioxidative Wirkung von H₂ ist die Grundlage für seine vorbeugende und therapeutische Wirkung. Es hat sich gezeigt, dass H₂ seine positiven Wirkungen bei verschiedenen pathologischen Zuständen ausübt, die freie Radikale und oxidativen Stress beinhalten [22–24], was sich in einer Verringerung von Malondialdehyd (MDA), 8-Hydroxy-2'-Desoxyguanosin (8-OHdG), Myeloperoxidase (MPO) und 4-Hydroxynonenal (4-HNE) widerspiegelt.

Der Mechanismus der antioxidativen Wirkung durch H₂ umfasst folgende Aspekte ([Abbildung 2](#)):

Abbildung 2.



[In einem neuen Tab öffnen](#)

Antioxidative Wirkung von H_2 . H_2 kann $\bullet OH$ und ONO_2^- direkt neutralisieren, die NO-Produktion durch Hemmung der iNOS-Expression und Eliminierung von NO-abgeleitetem ONO_2^- reduzieren, während NADPH-Oxidase und MDA unterdrückt werden, und ROS in Mitochondrien verringern, die der Hauptort der ROS-Erzeugung sind. Darüber hinaus kann H_2 Nrf2 aktivieren, die HO-1-Expression induzieren und die Transkription von CAT, GPX1 und GSH verbessern.

(1) H_2 neutralisiert direkt $\bullet OH$. Das $\bullet OH$ wird durch die Fenton-Reaktion und die Haber-Weiss-Reaktion produziert [25, 26], und das *in vivo* gebildete $\bullet OH$ reagiert mit Biomolekülen, die an seinem Entstehungsort vorhanden sind, was es schwierig macht, $\bullet OH$ einzufangen und seine Bildung in den biologischen Systemen direkt nachzuweisen [25]. H_2 kann sich in der Lipidphase stärker anreichern als in der wässrigen Phase, insbesondere im Bereich der ungesättigten Lipide, der der Hauptort für die primären Kettenreaktionen der freien Radikale ist [27]. Daher kann H_2 einen Vorteil bei der Unterdrückung dieser Reaktionen haben.

(2) H_2 plündert direkt ONO_2^- . Im Vergleich zu $\bullet OH$ ist die Halbwertszeit von ONO_2^- lang, was eine größere Chance hat, mit H_2 an der Läsionsstelle zu reagieren [28, 29]. Darüber hinaus hemmt H_2 die Bildung von Nitrotyrosin, was die Bildung von ONO_2^- widerspiegelt [30]. Es gibt jedoch eine Kontroverse über die direkte Reaktion von H_2 mit ONO_2^- und seinen Einfluss auf die Tyrosinnitration durch ONO_2^- [31]. Diese Diskrepanz kann durch unterschiedliche experimentelle Bedingungen und Forscher verursacht werden und erfordert weitere Untersuchungen.

(3) H_2 reduziert indirekt die Produktion von Stickstoffmonoxid (NO). NO wird durch Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS) produziert. Hohe NO-Mengen, die aus induzierbarem NOS (iNOS) resultieren, können den Entzündungsprozess auslösen, der mit Alterung und entzündlichen Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes und Alzheimer (AD) verbunden ist [32]. H_2 frisst NO. Es hemmt jedoch die iNOS-Expression [33, 34] und verringert die damit verbundene NO-Produktion. Zusätzlich kann H_2 das NO-abgeleitete ONO_2^- eliminieren, das durch eine Reaktion zwischen dem Superoxid-Anion ($O_2^{\bullet -}$) und NO gebildet wird. Dies kann NO verbrauchen und indirekt seine Menge verringern [35].

(4) *H₂ hemmt die NADPH-Oxidase-Aktivität.* NADPH-Oxidase ist ein prooxidatives Enzym, das Elektronen von NADPH auf Sauerstoff überträgt, um O₂[•] und andere nachgeschaltete ROS zu erzeugen [36]. Es wurden mehrere Homologe der Cytochrom-NADPH-Oxidase-Untereinheit gefunden, darunter NOX1-5, DUOX1 und DUOX2 [36]. H₂ unterdrückt die NADPH-Oxidase-Aktivität und reguliert die NOX2- und NOX4-Expression herunter, die insbesondere für die kardiale Pathophysiologie relevant sind, wie z. B. kardiale Hypertrophie und interstitielle Fibrose [37, 38]. Weitere Studien haben gezeigt, dass H₂ die Spiegel der NADPH-Oxidase-Untereinheiten, einschließlich p40 phox, p47 phox und p67 phox, in der Zellmembran senkte, aber ihre Spiegel im Zytoplasma erhöhte. Durch die Begrenzung der Translokation dieser Moleküle in die Zellmembran reduziert H₂ die NADPH-Oxidase-Aktivität [39].

(5) *H₂ verringert die mitochondriale ROS.* ROS werden hauptsächlich in den Mitochondrien gebildet [40]. H₂ ist das kleinste Molekül und daher in der Lage, die Mitochondrienmembran zu passieren, um •OH und ONOO⁻ zu neutralisieren [41]. Darüber hinaus unterdrückt H₂ die Elektronenleckage in der Elektronentransportkette (ETC), verhindert die Superoxidbildung im mitochondrialen Komplex I, gleichrichtet den Elektronenfluss und unterdrückt so oxidative Schäden in den Mitochondrien [42].

(6) *H₂ induziert die antioxidative Genexpression und erhöht die Aktivität der antioxidativen Enzyme.* Neben der direkten Reduzierung von oxidativem Stress kann H₂ die Antioxidationsysteme auslösen. Der NF-E2-verwandte Faktor 2 (Nrf2) fungiert als wichtiges Abwehrsystem gegen oxidativen Stress, indem er die Expression verschiedener Gene, wie z.B. der Hämoxxygenase1 (HO-1), induziert. H₂ kann Nrf2 aktivieren und seine Translokation in den Zellkern induzieren, wodurch die Transkription von Katalase (CAT) und Glutathion 1 (GPX1) verbessert wird [43].

(7) *Wirkung der Neutrophilenaktivität.* Neutrophile sind großartige Produzenten von ROS und spielen eine Rolle beim Altern [44]. H₂ reduziert die Infiltration von Neutrophilen im verletzten Gewebe [45], wodurch möglicherweise die Bildung von ROS verringert wird. MPO ist eine Häm-haltige Peroxidase, die hauptsächlich in Neutrophilen exprimiert wird. Es spielt eine wichtige Rolle bei der mikrobiellen Abtötung durch Neutrophile, ist aber auch ein lokaler Vermittler von Gewebeschäden und der daraus resultierenden Entzündung bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen [46]. Wie oben diskutiert, kann H₂ die Menge an MPO verringern [47], was mit einer Hemmung seiner Freisetzung durch Neutrophile verbunden sein kann.

2.1.3. Einfluss von H₂ auf die Alterungsmerkmale durch antioxidative Wirkung

(1) *Aufrechterhaltung der Genomstabilität.* Wie oben erwähnt, tragen ROS zu akkumulativen DNA-Schäden bei, die einer der gemeinsamen Nenner des Alterns sind. H₂ schützt durch seine antioxidative Wirkung vor DNA-Schäden, die durch verschiedene Stimulationen verursacht werden. Bei strahlenbedingten DNA-Schäden milderte H₂ die DNA-Schäden an Nukleobasen in belüfteten wässrigen Lösungen [48] und kehrte erschöpfte zelluläre endogene Antioxidantien um [49]. Bei ultravioletten A- (UVA)-induzierten Hautschäden verringerte H₂ die Kernkondensation und die DNA-Fragmentierung von Keratinozyten signifikant [50]. In ähnlicher Weise senkte H₂ bei Zigarettenrauch (CS-) induziertem Emphysem signifikant die phosphorylierten Histon-H2AX- und 8-OHdG-Spiegel, die Marker für oxidative DNA-Schäden sind [51]. Die orale Verabreichung von wasserstoffreicher Kochsalzlösung (HRS), das in Wechselstromelektrolyse hergestellt wurde, war wirksam zur Vorbeugung systemischer oxidativer DNA-Verletzungen und zur klinischen Diabetesbehandlung [52]. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass H₂ möglicherweise in die Akkumulation von genetischen Schäden im lebenden Körper eingreifen kann, die durch oxidativen Stress verursacht werden, und den Alterungsprozess lindern kann.

(2) *Modulation der zellulären Seneszenz.* Die zelluläre Seneszenz ist eine Stressreaktion, die durch eine blockierte Zellproliferation und eine Resistenz gegen Apoptose gekennzeichnet ist [53]. Es ist an der Tumorsuppression und dem Alterungsprozess bei Wirbeltieren beteiligt und spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Homöostase des Körpers [54, 55]. Senescente Zellen sind jedoch auch Treiber des Alterns, die zu einer Reihe von altersbedingten Pathologien beitragen [55].

H₂ moduliert die Seneszenz der Zellen in mehreren Zelltypen. Wenn humane Nabelvenendothelzellen durch 2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin induziert wurden, das eine starke zelluläre Seneszenz induzieren kann, zeigten die Zellen eine erhöhte Expression von 8-OHdG und Acetyl-p53, verringerten das Verhältnis von NAD (+) zu NADPH, beeinträchtigten die Sirt1-Aktivität und aktivierten das Seneszenz-assoziierte Protein β -Galactosidase. H₂ hemmte diese seneszenzbedingten Veränderungen, indem es den Nrf2-Signalweg aktivierte [56]. Als H₂ in Nanopartikeln hergestellt wurde, die nach langer Zeit unter Wasser nicht leicht verschwinden und kollabieren, hemmte es die Akkumulation von β -Galactosidase in Hydroxyharnstoff-induziertem oxidativem Stress und schützte in murinen embryonalen Fibroblasten vor Seneszenz und Tod [57]. In einem Pyocyanin-stimulierten Zyto-OH-induzierten zellulären Seneszenzmodell unterdrückten übersättigte Konzentrationen von H₂, die in das Zellkulturmedium gegeben wurden, die Zyto-OH-vermittelte Lipidperoxidbildung und die zelluläre Seneszenzinduktion, und der Forscher spekulierte, dass H₂, das in menschlichen Darmbakterien erzeugt wird, an der Unterdrückung des Alterns beteiligt sein könnte [58].

(3) Wirkung auf epigenetische Veränderungen. Zu den epigenetischen Veränderungen gehören Veränderungen in der Modifikation von Histonen, der DNA-Methylierung und dem Chromatin-Remodeling [4].

Bei der Histonmodifikation können Manipulationen von histonmodifizierenden Enzymen den Alterungsprozess beeinflussen [4]. Studien haben gezeigt, dass H₂ die Histonmethylierung und Acetylierung modulieren kann.

In der Leber von Mäusen und Ratten veränderte die H₂-Behandlung den H3K27-Methylierungsstatus und induzierte die H3K27-Demethylase, die mitochondriale Gene aktivieren kann, die mit der Proteinantwort zusammenhängen, um die mitochondriale Funktion zu schützen. Es aktivierte auch die Expression einer Reihe von Genen, die durch den Histon-H3K27-Methylierungsstatus reguliert werden [59].

Sirtuine sind NAD (+)-abhängige Histon-Deacetylasen, die verschiedene physiologische Funktionen regulieren. Die humane Sirtuin-Isoform Sirt1-7 gilt als attraktives therapeutisches Ziel für altersbedingte Erkrankungen [60]. Studien haben gezeigt, dass H₂ über seine antioxidative Wirkung die Sirtuinfamilie modulieren kann. In den Nieren unterdrückte H₂ die herunterregulierte Sirt3-Expression, das am häufigsten vorkommende Mitglied der Sirtuinfamilie, indem es oxidative Stressreaktionen reduzierte [61]. In der Leber erhöhte H₂ HO-1, um die Sirt1-Expression zu induzieren, hemmte die Entzündungsreaktion und Apoptose und unterdrückte den Palmitat-vermittelten abnormalen Fettstoffwechsel [62, 63]. In den Blutgefäßen hemmte H₂ oxidiertes Low-Density-Lipoprotein und induzierte die inflammatorische Zytokinexpression über Sirt1-vermittelte Autophagie, wodurch möglicherweise das Fortschreiten der Atherosklerose gehemmt wurde [64].

Die Auswirkungen von H₂ auf die DNA-Methylierung und den Chromatin-Umbau sind noch unklar.

(4) Wirkung auf die Telomerabnutzung. Telomere sind besonders anfällig für altersbedingte Verschlechterungen. Körperlich geht das Altern bei Säugetieren mit einem fortschreitenden Verlust der Telomerlänge und -funktion aufgrund der normalen Replikation einher [65, 66]. Die Telomerverkürzungsraten können durch oxidativen Stress beschleunigt werden [67]. Daraus lässt sich ableiten, dass H₂ über seine Wirkung auf Entzündungen und oxidativen Stress die Telomerverkürzung lindern kann. Studien, die speziell die Wirkung von H₂ auf die Telomererhaltung untersucht haben, sind jedoch begrenzt. Kürzlich zeigte eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie, dass die HRW-Einnahme für sechs Monate die mittlere Telomerlänge um ~4% verlängerte [13]. Weitere Studien sind noch erforderlich, um die Interventionswirkung von H₂ auf die Telomerverlängerung zu bestimmen und ihren möglichen Mechanismus zu identifizieren.

Zusammengenommen deuten diese vielfältigen Untersuchungslinien darauf hin, dass H₂ durch die Modulation von ROS und die Reduzierung von oxidativem Stress ein großes Versprechen hat, die DNA-Stabilität aufrechtzuerhalten, die Zellseneszenz zu modulieren, epigenetische Veränderungen und Telomerabrieb zu lindern und eine gesunde Lebensdauer zu verlängern [68].

2.2. Entzündungshemmend

2.2.1. Entzündung und Entzündungsalterung

Entzündungen sind ein schützender Lebensprozess, der beschädigte Läsionen repariert und die Homöostase wiederherstellt, indem schädliche Aktivatoren gehemmt werden. Es handelt sich um ein dynamisches und kontinuierliches Umbaunetzwerk, das sich aus der Interaktion zwischen Genen, Lebensstilen und Umgebungen ergibt [69, 70]. Sie ist jedoch nicht immer hilfreich und kann sogar schädlich sein, wenn sie anhält und chronisch wird [71, 72]. Es wird zunehmend anerkannt, dass Entzündungen der gemeinsame molekulare Signalweg sind, der der Pathogenese verschiedener Krankheiten zugrunde liegt, die von Infektionen über chronische altersbedingte Krankheiten bis hin zum Altern selbst reichen [73]. Das sogenannte "Inflamm-Aging" ist eine chronische subklinische systemische fortschreitende Zunahme der Entzündung und ist ein wichtiges Merkmal des Alterungsprozesses [74]. Die verlängerte Lebensdauer kann eine Folge der Feinabstimmung des pro- und antiinflammatorischen Prozesses sein [75]. So kann ein Ungleichgewicht der pro- und antiinflammatorischen Zytokine am Prozess der Entzündungsalterung beteiligt sein. Darüber hinaus spielen ein Ungleichgewicht des altersbedingten Redox, DNA-Schäden, eine verminderte Autophagieaktivität und eine erhöhte Anzahl seneszenten Zellen, insbesondere im Immunsystem mit zunehmendem Alter, ebenfalls eine wichtige Rolle im Prozess der Entzündungsalterung [72, 76].

2.2.2. Entzündungshemmende Wirkung von H₂ und seine Auswirkungen auf die Alterungsmerkmale

Der Mechanismus für die entzündungshemmende Wirkung von H₂ umfasst mehrere Aspekte.

1. H₂ reduziert die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen, einschließlich Interleukin- (IL-) 1 β , IL-6, Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), nukleärer Faktor Kappa B (*NF- κ B*) und hochmobiler Gruppe Box 1 (HMGB1) [77–79]. Es erhöht auch den Spiegel an entzündungshemmenden Zytokinen wie IL-4, IL-10 und IL-13 [63, 80]
2. H₂ fördert die Polarisation der Makrophagen vom proinflammatorischen M1-Typ zum entzündungshemmenden M2-Typ, was wiederum zusätzliche entzündungshemmende Zytokine wie IL-10 und transformierende Wachstumsfaktor- (TGF-) β erzeugt [80]
3. H₂ reduziert die Aggregation und Infiltration von Makrophagen und Neutrophilen [81, 82]
4. Die entzündungshemmende Wirkung von H₂ kann die Hemmung mehrerer Entzündungswege beinhalten.
(1) *NF- κ B*-Signalweg: H₂ hemmt den *NF- κ B*-Signalweg bei verschiedenen Krankheitszuständen. Es ist der häufigste Entzündungsweg, der an einer Vielzahl von pathologischen Modellen beteiligt ist, einschließlich des Alterungsprozesses [67, 83]. (2) NLRP3-Signalweg: H₂ hemmt NLRP3, das sowohl chronische als auch akute Entzündungen anheizt und zur Entzündungsalterung beiträgt [84, 85]. (3) Toll-like-Rezeptor (TLR) 4-vermittelter Entzündungsweg: H₂ hemmt TLR4, was zu Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes mellitus führt [86]

Entzündungen sind ein wichtiger alterungsbedingter Prozess, der die interzelluläre Kommunikation verändert. H₂ hemmt auch chronische Entzündungen, die zur Entzündungsalterung beitragen können. Zum Beispiel verbesserte es die Entzündungsbiomarker bei Patienten mit metabolischem Syndrom [87] und schwächte den entzündlichen Atemwegsstatus bei Patienten mit Asthma und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), insbesondere Tabakrauch-induzierter COPD [88]. Im Gehirn kann H₂ Neuroinflammation hemmen, die durch eine Vielzahl von pathologischen Zuständen verursacht wird, wie z. B. zerebrovaskuläre Erkrankungen, neonatale Hirnerkrankungen und neurodegenerative Erkrankungen [89]. Daher kann H₂ den Entzündungsprozess bei verschiedenen Krankheitsbildern effektiv abschwächen, den Entzündungsalterungsprozess verlangsamen und altersbedingten Erkrankungen vorbeugen. Weitere Studien sind notwendig, um zu untersuchen, wie H₂ über seine entzündungshemmende Wirkung den physiologischen Prozess des Alterns reguliert.

2.3. Regulierung von mTOR und Autophagie

2.3.1. mTOR, Autophagie und Altern

mTOR ist ein multifunktionales Protein, das Signale basierend auf Nährstoffverfügbarkeit, Energiestatus, Wachstumsfaktoren und verschiedenen Stressoren integrieren und wichtige zelluläre Prozesse regulieren kann, einschließlich mRNA-Translation, Proteinsynthese, Autophagie, Transkription und mitochondriale Funktion. Alle diese Funktionen sind an der Aufrechterhaltung der zellulären Homöostase und der Modulation einer verlängerten Lebensdauer beteiligt [90, 91]. Daher ist mTOR ein Schlüsselmodulator des Alterns und altersbedingter Erkrankungen [92].

Autophagie ist ein evolutionär alter und hochkonservierter kataboler Prozess, an dem eine Reihe von evolutionär konservierten Autophagie-bezogenen Genen (Atg) beteiligt ist [93, 94]. mTOR ist ein primordialer negativer Modulator der humanen Autophagie und wird unter Fastenbedingungen durch Aktivierung der mTOR-Ziele ULK1, ULK2 und Atg13 gehemmt [95]. Eine frühere Studie hat gezeigt, dass eine erhöhte Autophagie das Altern verzögert und die Langlebigkeit verlängert, während die Autophagie durch Mutation essentieller Atg-Gene, die die Langlebigkeit hemmen, verringert wurde [96].

2.3.2. Modulatorische Wirkung von H₂ auf mTOR und Autophagie und ihre Auswirkungen auf die Alterungsmerkmale

Eine deregulierte Nährstoffwahrnehmung und der Verlust der Proteostase sind zwei weitere Kennzeichen des Alterns. mTOR gehört zu den nährstoffempfindlichen Systemen. Eine Dysregulation des mTOR-Signalwegs kann zu Stoffwechselstörungen, Neurodegeneration, Krebs und Alterung führen [97]. So nimmt beispielsweise die Aktivität von mTOR mit zunehmendem Alter zu und trägt zu altersbedingter Fettleibigkeit bei. Dies kann umgekehrt werden, indem Rapamycin direkt in den Hypothalamus infundiert wird [98]. Eine beeinträchtigte Proteostase, wie z. B. fehlgefaltete oder aggregierte Proteine, trägt zur Entwicklung von AD, Parkinson (PD) und Katarakten bei. Die Proteostase wird durch die Stabilisierung korrekt gefalteter Proteine und durch den Abbau von Proteinen durch das Proteasom oder Lysosom aufrechterhalten [4, 99]. Das autophagie-lysosomale System erfährt häufig einen altersbedingten Rückgang [100]. Daher können Messungen, die auf die Autophagie abzielen, möglicherweise die Proteostase verbessern und den Alterungsprozess verzögern.

H₂ moduliert mTOR und Autophagie bei verschiedenen Krankheiten und Zuständen. Zum Beispiel hemmt H₂ mTOR, aktiviert die Autophagie und lindert kognitive Beeinträchtigungen infolge einer Sepsis [101]. Es hemmt die Aktivierung des PTEN/AKT/mTOR-Signalwegs und lindert die Peritonealfibrose [102]. Die aktivierte mTOR/TFEB-Autophagie lindert die LPS-induzierte Endothelschädigung [103].

Es erleichtert auch die Autophagie-vermittelte Inaktivierung des NLRP3-Inflammasoms und lindert mitochondriale Dysfunktion und Organschäden [104, 105]. Bei chronischen Erkrankungen aktiviert H₂ die FoxO1-vermittelte Autophagie und übt positive Auswirkungen auf chronische zerebrale Hypoperfusions-induzierte kognitive Beeinträchtigung aus [106].

Die meisten Studien haben sich auf die pathologischen Zustände konzentriert. Derzeit gibt es keine direkten Hinweise darauf, dass die Verabreichung von H₂ den normalen Alterungsprozess durch Autophagie verzögert. Es ist jedoch denkbar, dass die langfristige Verabreichung von H₂ mTOR und Autophagie modulieren kann, um aggregierte oder fehlgefaltete Proteine oder defekte Organellen zu entfernen, wodurch die Proteostase und die zelluläre Homöostase aufrechterhalten und möglicherweise der Alterungsprozess und altersbedingte Krankheiten verzögert werden.

Paradoxe Weise kann H₂ die Autophagie unter bestimmten Bedingungen hemmen [107].

Autophagie ist ein zweischneidiges Schwert, da ihr Überschuss zum Zelltod führen und andere schädliche Auswirkungen auf den Körper haben kann. Nichtsdestotrotz kann H₂ die Autophagie nutzen, um das ultimative Ziel zu erreichen, die Homöostase im Körper aufrechtzuerhalten.

2.4. Regulierung der Mitochondrien

2.4.1. Mitochondrien und Altern

Mitochondrien sind zelluläre Kraftwerke für die Produktion von ATP, das von der Zelle benötigt wird [108]. Darüber hinaus haben sich neue Untersuchungen auf ihre Rolle beim Altern konzentriert. Mit zunehmendem Alter von Zellen und Organismen nimmt die Wirksamkeit der Atmungskette tendenziell ab, was zu einer Zunahme des Elektronenverlusts und einer Verringerung der ATP-Bildung führt [109]. Zu den Mechanismen, die an der mitochondrialen Alterung beteiligt sind, gehören mtDNA-Schäden, Oxidation von mitochondrialem Protein, Dysregulation der mitochondrialen Dynamik und beeinträchtigte Mitophagie, die die Akkumulation von aberranten Mitochondrien verursacht, wie bei kardiovaskulären, metabolischen und neurodegenerativen Erkrankungen nachgewiesen wird [110–113]. Daher sind Mitochondrien vielversprechende therapeutische Ziele zur Beeinflussung spezifischer altersbedingter Erkrankungen [111].

2.4.2. Schützende Wirkung von H₂ auf die Mitochondrien und ihre Auswirkungen auf die Alterung

Die mitochondriale Dysfunktion ist eines der Kennzeichen des Alterns. Die Verbesserung der mitochondrialen Funktion kann den Alterungsprozess verzögern und die Lebensdauer verlängern.

Wie oben erwähnt, verhindert H₂ mitochondrialen oxidativen Stress, indem es ROS in den Mitochondrien direkt neutralisiert und den Elektronenaustritt in ETC unterdrückt. Darüber hinaus kann H₂ die mitochondriale Funktion verbessern, die durch den folgenden Mechanismus dargestellt wird: (1) H₂ kann die Öffnung der mitochondrialen Permeabilitätsübergangsporen blockieren und die mitochondriale Konstruktion und Funktion in der Zelle wiederherstellen [114]; (2) H₂ reguliert die mitochondriale Dynamik, indem es die Spiegel von MFN2 erhöht und Drp1 senkt [115]; (3) H₂ moduliert die Mitophagie, die ein wichtiger mitochondrialer Qualitätskontrollmechanismus ist, und lindert Entzündungen und Apoptose bei Gewebeerletzungen [116, 117]; (4) H₂ kann auf Mitochondrien abzielen, um den Energiestoffwechsel zu verbessern. Es stimuliert die mitochondriale ETC-Funktion und erhöht die ATP-Produktion durch komplexe I- und II-Substrate [118]. (5) H₂ moduliert die Mitohormesis, einen Prozess, bei dem niedrige und nicht-zytotoxische Konzentrationen von ROS die mitochondriale Homöostase fördern [119], was sich in einer erhöhten mitochondrialen Aktivität mit einem erhöhten Maß an oxidativem Stress manifestiert und dann die Expression antioxidativer Enzyme erhöht [43].

Diese Ergebnisse skizzieren die Möglichkeiten, dass H₂ auf Mitochondrien abzielt, um altersbedingte Verletzungen zu verhindern und einen neuen Weg zu bieten, das Altern und altersbedingte Störungen zu verzögern.

2.5. Regulierung der Apoptose

2.5.1. Apoptose und Alterung

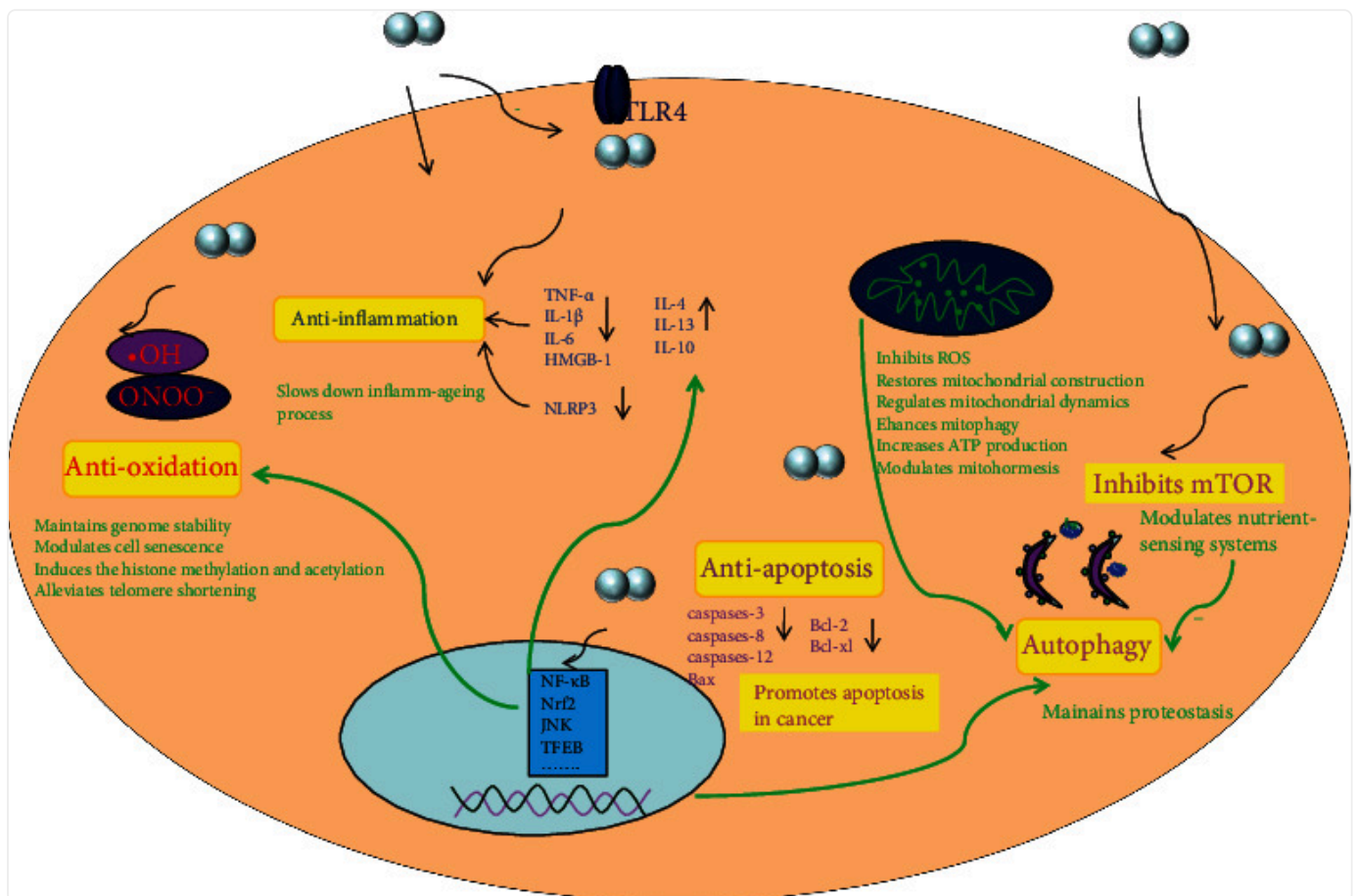
Apoptose ist eine kanonische Form des programmierten Zelltods [120]. Es spielt eine unverzichtbare Rolle sowohl bei physiologischen als auch bei pathologischen Zuständen. Zum Beispiel ist es an Entwicklungsprozessen beteiligt, einschließlich der Zelldifferenzierung und des Gewebeumbaus, es stellt einen wichtigen Antikrebsmechanismus dar, und der p53-Signalweg ist ein wichtiger Modulator für diese Reaktion [121]. Eine abnormale Regulation der Apoptose ist mit einer Vielzahl von menschlichen Krankheiten verbunden, darunter Entwicklungsstörungen, Neurodegeneration und Krebs [122]. Das Altern ist mit einer verminderten Apoptose und einer erhöhten Zellseneszenz verbunden. Eine erhöhte Resistenz gegen Apoptose im Alterungsprozess kann zum Überleben postmitotischer Zellen führen, jedoch auf Kosten einer Schädigung der Haushaltsfunktionen [123].

2.5.2. Wirkung von H₂ auf die Apoptose und ihre Auswirkungen auf die Alterungsmerkmale

H₂ kann die Apoptose in verschiedenen Krankheitsmodellen modulieren. In den meisten Fällen schützt H₂ das Gewebe vor Verletzungen durch antiapoptotische Effekte, wie z. B. die Hemmung der Expression der proapoptotischen Faktoren Bax, Caspase-3, Caspase-8 und Caspase-12, die Hemmung der p53-Signalgebung und die Hochregulierung antiapoptotischer Faktoren wie Bcl-2 und Bcl-xl [124–126]. Es kann jedoch unter bestimmten Bedingungen die Apoptose fördern. Zum Beispiel ist die Apoptose-Evasion ein prominentes Kennzeichen von Krebs, das eng mit dem Altern verbunden ist, wobei H₂ die Raten der frühen und späten Apoptose bei Lungenkrebs erhöht [127, 128], das Abfangen von Karzinomzellen im Körper erleichtert und die Proliferation von Krebszellen reduziert. Diese proapoptotische Wirkung in Krebszellen deutet darauf hin, dass H₂ den Zelltod modulieren kann, um den Körper vor schädlichen Angriffen zu schützen und die Homöostase im Körper aufrechtzuerhalten. Ob H₂ die Alterungsmerkmale durch Apoptose beeinflussen kann, ist unbekannt und erfordert weitere Studien.

Der Anti-Aging-Mechanismus von H₂ und der Einfluss auf die Alterungsmerkmale sind in [Abbildung 3](#) zusammengefasst.

Abbildung 3.



[In einem neuen Tab öffnen](#)

Mögliche Mechanismen für die Wirkung von H₂ gegen das Altern und der Einfluss auf die Kennzeichen des Alterns, einschließlich antioxidativem Stress, entzündungshemmender Wirkung, mTOR-Regulation, Autophagie, Apoptose und Mitochondrien.

3. Prävention und Therapie mit H₂ bei altersbedingten Erkrankungen

Da viele Infektionskrankheiten geheilt werden können, sterben heute immer mehr Menschen an nichtkommunikativen Krankheiten, obwohl diese Art von Krankheiten nicht einfach auf das Altern allein zurückzuführen ist. In den letzten Jahrzehnten wurden Anstrengungen unternommen, um das Auftreten von Krankheiten zu verzögern, aber die meisten Krankheiten haben immer noch erhebliche Auswirkungen auf die Bevölkerung [129]. Die Studien über H₂ in den Bereichen Prävention und Therapie bei altersbedingten Erkrankungen können einige Informationen für die Behandlung dieser Erkrankungen beim Menschen liefern.

3.1. Auswirkungen von H₂ auf neurodegenerative Erkrankungen

3.1.1. Auswirkungen von H₂ auf AD

Bei AD stimuliert die Akkumulation von A β eine proinflammatorische Reaktion in residenten Immunzellen, Mikroglia und Astrozyten im Gehirn, was zu Plaque-Phagozytose sowie deren proteolytischem Abbau führt. Darüber hinaus kann der verschlimmerte proinflammatorische Zustand, der während des Krankheitsprozesses auftritt, die Hyperphosphorylierung von Tau auslösen [130]. Darüber hinaus produzieren Mikroglia, die eine *übermäßige* A β produzieren und im Verlauf der Alzheimer-Krankheit seneszent werden, weiterhin proinflammatorische, Mikroglia-rekrutierende Mediatoren, einschließlich Zytokine und Chemokine. Dies führt dazu, dass sie bei der Neurodegeneration überaktiv werden, was schließlich dazu führt, dass mehr Mikroglia seneszent werden [131].

Tierversuche haben gezeigt, dass H₂ AD lindern kann, indem es die Entzündungsreaktion und den oxidativen Stress hemmt. In einem Rattenmodell, das eine intrazerebroventrikuläre Injektion von A β verwendete, verhinderte die intrazerebroventrikuläre Injektion von Kochwasserstoff (HS) eine A β -induzierte Neuroinflammation und oxidativen Stress, unterdrückte signifikant entzündliche Zytokine (IL-6, TNF- α und IL-1 β), MDA und 8-OHdG und verbesserte die Gedächtnisdysfunktion [132]. Eine weitere Studie hat gezeigt, dass H₂ die Aktivierung der c-Jun NH₂-terminalen Kinase (JNK) und des nukleären NF- κ B, die an der Neuroverletzung beteiligt sind, abschwächt [133]. HRW kann auch das Sirt1-Forkhead-Box-Protein O3a (FOXO3a) hochregulieren, indem es die AMP-aktivierte Proteinkinase stimuliert, um den potenziellen A β -induzierten Mitochondrienverlust und oxidativen Stress zu lindern [134]. Neben der Unterdrückung von Gedächtnisstörungen und Neurodegeneration verlängerte das Trinken von Wasserstoffwasser (HW) die mittlere Lebenserwartung in einem Demenz-Rattenmodell direkt. Interessanterweise fanden die Forscher in einem transgenen AD-Mausmodell heraus, dass eine dreimonatige HRW-Behandlung oxidativen Stress und Entzündungsreaktionen in den Gehirnen weiblicher transgener AD-Mäuse tiefgreifender verbesserte als in denen von Männern. Dieser geschlechtsspezifische positive Effekt von H₂ war mit dem Östrogen- und ER β -BDNF-Signalweg im Gehirn in der AD-Pathogenese assoziiert [135].

In der klinischen Humanforschung hat eine frühere Studie ergeben, dass die Verabreichung von H₂ die ADAS-cog-Werte (Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale) nach einem Jahr bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung nicht veränderte. In der H₂-Gruppe der Apolipoprotein-E4-Genotyp-Träger hatten jedoch sechs und fünf von sieben Probanden verbesserte ADAS-cog- und Worterinnerungsaufgaben-Scores [136].

3.1.2. Auswirkungen von H₂ auf die PD

Im Tierversuch sind 6-Hydroxydopamin (6-OHDA) und 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) durch die Bildung von ROS neurotoxisch und werden daher häufig zur Herstellung von Modellen der Parkinson verwendet [137]. In einem 6-OHDA-induzierten Parkinson-Modell wurde festgestellt, dass das Trinken von 50% gesättigter HW vor oder nach einer stereotaktischen Operation die Entwicklung und das Fortschreiten der nigrostriatalen Degeneration verhinderte und den dopaminergen Neuronenverlust wirksam verhinderte [138]. Bei MPTP-induzierter (einschließlich akuter und chronischer) Parkinson-Krankheit reduzierte das Trinken von HW den Verlust dopaminergener Neuronen signifikant. Dieser Effekt war unabhängig von der H₂-Konzentration im Wasser, so dass H₂ die MPTP-induzierte Akkumulation von zellulärem 8-Oxoguanin (Marker für DNA-Schäden) und 4-HNE (Marker für Lipidperoxidation) signifikant verringerte und den oxidativen Stress im Gehirn reduzierte [139]. Die Photobiomodulation (PBM) ist eine wirksame Methode zur Linderung von Parkinson-Symptomen, indem sie die mitochondriale Funktion verbessert und die ATP-Produktion ankurbelt, obwohl sie oft mit einer

erhöhten ROS-Produktion einhergeht. Die gleichzeitige Behandlung mit H₂ und PBM für eine Woche verbesserte die Werte der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) signifikant und eliminierte die Nebenwirkungen von PBM [140]. Brenner et al. haben herausgefunden, dass Parkinson durch Melanin in der Substantia nigra verursacht werden kann, das kein molekulares H₂ aus der Wasserdissoziation produziert und folglich das Gehirn nicht vor oxidativem Stress schützen kann. Daher könnte die Wiederherstellung der Melaninfunktion oder die Gabe von zusätzlichem H₂ eine mögliche Therapie für Parkinson sein [141].

Eine randomisierte klinische Pilotstudie und eine spätere multizentrische Studie zeigten, dass das Trinken von HW die Gesamt-UPDRS-Werte verbesserte, während Placebo sie verschlechterte [142, 143]. Eine Pilotstudie, die vom selben Team durchgeführt wurde, hat jedoch gezeigt, dass die Inhalation von molekularem H₂-Gas sicher war, aber keine positiven Auswirkungen bei Patienten mit Parkinson zeigte [144]. Eine andere Studie hat gezeigt, dass das Einatmen eines 1,2–1,4%igen H₂-Luft-Gemisches für 10 min zweimal täglich über einen Zeitraum von vier Wochen die klinischen Parkinson-Parameter nicht signifikant beeinflusste, sondern die 8-OHdG-Spiegel im Urin erhöhte. Die Forscher erklärten, dass die erhöhten ROS-Spiegel nicht immer mit Toxizität und Krankheit verbunden sind. Sie spielen auch eine wesentliche Rolle bei der Modulation des zellulären Anpassungsprozesses, der als Hormesis bekannt ist und eine zytoprotektive Wirkung ausübt. Diese vorteilhafte Zunahme des oxidativen Stresseffekts von H₂ wird teilweise durch hormetische Mechanismen vermittelt [145].

3.2. Auswirkungen von H₂ auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Das Altern hat einen ausgeprägten Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System und führt zu einer Zunahme der Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Atherosklerose, Myokardinfarkt, Bluthochdruck und Schlaganfall [146, 147]. H₂ kann das Herz und die Blutgefäße vor altersbedingter Degeneration schützen.

3.2.1. Wirkung von H₂ auf das Herz

H₂ kann das Herz vor Myokardinfarktverletzungen schützen und Kardiohypertrophie und Herzinsuffizienz lindern. HRS linderte signifikant die Entzündung und Apoptose, die durch myokardiale I/R-Schädigung induziert wurden, indem es die PINK1/Parkin-vermittelte Mitophagie aktivierte [116]. In einem Schweinemodell verbesserte die Inhalation von 2 % H₂-Gas die Betäubung des Myokards. Wenn die Inhalationskonzentration auf 4% erhöht wurde, reduzierte H₂-Gas die Größe des Myokardinfarkts signifikant [148]. Beim Menschen sind oxidativer Stress und Entzündungen die primären Risikofaktoren für die durch Bluthochdruck verursachte linksventrikuläre Hypertrophie [149–151]. Die chronische Behandlung mit HRS schwächte die linksventrikuläre Hypertrophie bei Ratten effektiv ab, stellte die Aktivität antioxidativer Enzyme wieder her, unterdrückte die NADPH-Oxidase-Aktivität, hemmte die NF-κB-Aktivierung und proinflammatorische Zytokine und linderte die durch Drucküberlastung induzierte interstitielle Fibrose und kardiale Dysfunktion bei Ratten [38, 152]. H₂ kann insbesondere die mitochondriale Dysfunktion bei hypertensiver Herzhypertrophie lindern, indem es die ETC-Enzymaktivität wiederherstellt und die ATP-Produktion im linken Ventrikel erhöht [152].

Darüber hinaus verbesserte H₂ die interstitielle Fibrose im Herzen. Bei drucküberlasteten Herzscheiden unterdrückte H₂ die TGF-β 1-Signalgebung und beugte so einer Herzinsuffizienz wirksam vor [38, 153]. Darüber hinaus hemmte H₂ die p53-vermittelte Apoptose und linderte das Fortschreiten der chronischen Herzinsuffizienz [154].

Bisher beschränkte sich die Evidenz für die schützende Wirkung von H₂ auf das Herz auf Tierversuche, und Studien am Menschen sind nach wie vor begrenzt. Interessanterweise hat eine frühere Studie herausgefunden, dass eine Abnahme des ausgeatmeten H₂ während des Nachtschlafs mit dem Schweregrad der kongestiven Herzinsuffizienz (CHF) verbunden war und als Marker für CHF verwendet werden kann [155].

3.2.2. Wirkung von H₂ auf die Blutgefäße

Das Gefäßsystem besteht aus Endothelzellen, vaskulären glatten Muskelzellen (VSMCs) und Fibroblasten. Diese Komponenten beeinflussen sich gegenseitig autokrin oder parakrin [156]. Die Gefäßalterung ist ein fortschreitender Rückgang der Gefäßfunktion, einschließlich endothelialer Dysfunktion, Entzündung, Proliferation, Fibrose und Verkalkung in VSMCs [157, 158]. Daher ist es einer der Hauptrisikofaktoren für altersbedingte Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Die HRW-Aufnahme verringerte die Serumkonzentrationen von oxidiertem Low-Density-Lipoprotein (LDL) und freien Fettsäuren und verbesserte die Funktion des High-Density-Lipoproteins (HDL) und den Glukosestoffwechsel [12, 159, 160]. In einem Apolipoprotein-E-Knockout-Mausmodell der spontanen Atheroskleroseentwicklung reduzierte das Trinken von HW für vier Monate die atherosklerotischen Läsionen signifikant und verringerte den oxidativen Stress in der Aorta [161]. H₂ kann auch die Sirt1-vermittelte Autophagie stimulieren und oxidierte LDL-induzierte Entzündungen abschwächen [64]. Die Behandlung mit HRS bei hypertensiven Ratten linderte die vaskuläre Dysfunktion deutlich, stellte die Baroreflexfunktion wieder her und modulierte die NO-Bioverfügbarkeit durch Verringerung von oxidativem Stress, Unterdrückung von Entzündungen und Erhalt der mitochondrialen Funktion [152].

3.3. Wirkung von H₂ auf altersbedingte Lungenerkrankungen

COPD und idiopathische Lungenfibrose gelten als Lungenerkrankungen im Zusammenhang mit beschleunigtem Altern, die alle Merkmale des Alterns aufweisen [162]. COPD ist die vierthäufigste Todesursache weltweit, wobei die Prävalenz bei älteren Menschen besonders zunimmt [163]. Es handelt sich um eine abnormale Reaktion auf chronische Entzündungen und Verletzungen mit übermäßiger Aktivierung von Makrophagen, Neutrophilen, Lymphozyten und Fibroblasten in der Lunge, die zu Atemnot und einer Verringerung der Belastungstoleranz führt [164]. Die Ätiologie der COPD beinhaltet die Exposition gegenüber externen schädlichen Partikeln oder Gasen, insbesondere während der CS und des Kochens in Innenräumen [163]. Lungenfibrose ist eine der Hauptursachen für Morbidität, und es gibt immer noch keine wirksame Behandlung, um die aberrante Reparatur zu lindern [165]. Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass ROS und Entzündungen eine entscheidende Rolle bei der Induktion einer fibrotischen Reaktion in der Lunge spielen, indem sie die Ablagerung der extrazellulären Matrix modulieren [166, 167].

3.3.1. Wirkung von H₂ auf COPD

Die H₂-Therapie kann eine neuartige und wirksame Behandlung von COPD sein [164] mit entzündungshemmenden, antioxidativen und antiapoptotischen Wirkungen [168].

Im Tierversuch verringerte HRS die durch COPD verursachte CS-Exposition signifikant, linderte den Umbau der kleinen Atemwege und die Becherzellhyperplasie im Trachealepithel und reduzierte die Anzahl der Entzündungszellen in der bronchoalveolären Lavageflüssigkeit (BALF) [169, 170]. Darüber hinaus reduzierte die HRW-Behandlung signifikant den mittleren linearen Schnittpunkt, stellte die statische Lungencompliance wieder her, verringerte die oxidativen DNA-Schäden und Seneszenzmarker und schwächte das Emphysem ab [51].

In klinischen Studien schwächte die Inhalation von 2,4% H₂-haltigem Dampf, gemischt mit Gas für 45 min, bei Patienten mit Asthma und COPD den Entzündungsstatus in den Atemwegen signifikant ab [88]. In ähnlicher Weise zeigte eine kürzlich durchgeführte randomisierte multizentrische klinische Studie, dass die Kombinationstherapie von H₂ und Sauerstoff im Vergleich zur Einzelsauerstofftherapie bei der Verbesserung der Symptome bei Patienten mit akuter Exazerbation der COPD (AECOPD) überlegen war. Infolgedessen verbesserten sich die Werte auf der Skala von Atemnot, Husten und Auswurf in der Kombinationsgruppe [171]. Dies kann eine praktikable alternative Notfallmanagementstrategie für Patienten mit AECOPD darstellen.

3.3.2. Wirkung von H₂ auf die Lungenfibrose

Bei der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose reduzierte die H₂-Inhalation den ROS-Gehalt. Es hemmte spezifisch TGF-β 1, verringerte das Expressionsniveau des mesenchymalen Zellmarkers Vimentin und erhöhte das

Expressionsniveau des epithelialen Zellmarkers E-Cadherin, wodurch der Bleomycin-induzierte epithelial-mesenchymale Übergang (EMT) gehemmt wurde [172]. In einem Modell für rheumatoide Arthritis (RA-) assoziierte interstitielle Lungenerkrankung verringerte H₂ die Spiegel von proinflammatorischen Faktoren, Apoptose und extrazellulären Matrixmolekülen, die mit RA-Pathogenese und Fibrose assoziiert sind. Es verbesserte auch oxidativen Stress, indem es die Serumspiegel von Lipidperoxid und 8-OHdG-positiven Zellzahlen senkte und die RA-assozierte Lungenfibrose linderte [173].

So far, human studies on the action of H₂ in pulmonary fibrosis are still lacking.

3.4. Effect of H₂ on Metabolic Diseases

Ageing is associated with body composition changes that cause glucose intolerance and increase the risk of diabetes mellitus (DM). The incidence of DM increases with age as the general population's life expectancy also increases [174]. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by insulin resistance, hyperglycemia, and relative impairment in insulin secretion. Both genetic and environmental factors, such as obesity and ageing, play key roles in its pathogenesis [175]. Long-term HW drinking significantly improved obesity, hyperglycemia, and plasma triglyceride levels in genetically diabetic male db/db mice. This effect of H₂ on hyperglycemia was similar to a diet restriction. H₂ improved the expression of hepatic fibroblast growth factor 21 (HFGF21), which has the function of enhancing fatty acid and glucose expenditure [176]. By reducing oxidative stress and enhancing the antioxidative system, H₂ may improve insulin resistance and alleviate the symptoms of DM [177].

Bei Patienten mit T2DM oder eingeschränkter Glukosetoleranz verbesserte der Verzehr von reinem HRS über 8 Wochen den Fett- und Glukosestoffwechsel signifikant [12]. Eine andere Studie ergab, dass nach einer Einzeldosis Acarbose bei Patienten mit T2DM_{die} H₂-Gasproduktion umgekehrt mit einer Verringerung des IL-1-β mRNA-Spiegels im peripheren Blut verbunden war [178]. Daher hemmte H₂ möglicherweise den Entzündungsprozess bei T2DM.

3.5. Auswirkungen von H₂ auf Krebs

Es besteht kein Zweifel, dass es einen Zusammenhang zwischen Alterung und Krebs gibt, wobei die Inzidenz von Krebs mit dem Alter zunimmt [179]. Obwohl die molekularen Mechanismen, die dem Zusammenhang von Altern und Krebs zugrunde liegen, unbekannt sind, wurden auch bei Krebs erhöhte ROS-Spiegel gefunden, Produkte von oxidativem Stress und mitochondrialer Dysfunktion, die beim Altern und altersbedingten Erkrankungen auftreten [179].

Studien zu H₂ als Krebstherapie lassen sich bis ins Jahr 1975 zurückverfolgen, als eine zweiwöchige hyperbare Gabe von H₂-Gas zu einem deutlichen Rückschritt bei Hauttumoren führte [8]. Seitdem gibt es immer mehr Beweise dafür, dass H₂ bei verschiedenen Krebsarten über verschiedene Mechanismen eine krebshemmende Wirkung hat.

Durch die Verringerung von oxidativem Stress in der Leber, Apoptose und Entzündung verhindert H₂ das Fortschreiten der nichtalkoholischen Steatohepatitis-bedingten Hepatokarzinogenese [180]. Eine frühere Studie hat jedoch ergeben, dass die Kombination von H₂ mit Platin-Nanokolloiden krebserregende und krebserregende Wirkungen ausübt, indem sie die H₂-Peroxid-Bildung und den Zelltod in einer menschlichen Magenkrebszelllinie NUGC-4 erhöht [181]. Es kann auch gefolgert werden, dass H₂ eine verstärkende ROS-Wirkung in Krebszellen hatte, aber normale Zellen durch Hemmung von ROS schützte. Durch die Herunterregulierung von Chromosom 3, das ein Regulator der Chromosomenkondensation ist, hemmt H₂ das Fortschreiten des Lungenkrebses [127].

H₂ kann auch die krebshemmende Wirkung verstärken, wenn es mit anderen Therapien kombiniert wird. HW in Kombination mit 5-Fluorouracil erhöhte die Zellapoptose in Dickdarmkrebszellen [182]. Eine kürzlich durchgeführte Studie hat ergeben, dass hydrierte Palladium-Nanokristalle, die als multifunktionale H₂-Träger verwendet werden, zusammen mit Nahinfrarotstrahlung einen höheren anfänglichen ROS-Verlust, mehr

Apoptose und eine schwere Hemmung des mitochondrialen Stoffwechsels in Krebszellen verursachen, was die Wirksamkeit der Wärmetherapie gegen Krebs signifikant erhöht [183].

Darüber hinaus kann H₂ die Nebenwirkungen anderer Krebstherapien wie Chemotherapie und Strahlentherapie lindern und so die Lebensqualität von Krebspatienten verbessern. Zum Beispiel schützte H₂ bestrahlte Zellen vor oxidativen Schäden und daraus resultierender Apoptose, indem es oxidativen Stress und Entzündungen reduzierte [184] und die Gefitinib-induzierte Verschlimmerung der durch Naphthalin hervorgerufenen akuten Lungenschädigung abschwächte, ohne die Antitumoraktivität zu beeinträchtigen [185]. Eine frühere Studie hat ergeben, dass die intraperitoneale Injektion von H₂ die Mortalität, die Herzfunktionsstörung und die histopathologischen Veränderungen, die durch Doxorubicin verursacht wurden, in einem Rattenmodell verbesserte [186].

Bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs kann eine zweiwöchige H₂-Inhalation die adaptive und angeborene Seneszenz des Immunsystems signifikant umkehren [187]. Die H₂-Therapie kann die Tumorprogression verringern und die unerwünschten Ereignisse von Medikamenten lindern [188]. Bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom stellte H₂ den erschöpften Cluster von differenzierten (CD)8⁺ T-Zellen wieder her und verbesserte die Prognose [189].

Die H₂-Therapie bei altersbedingten Erkrankungen ist in [Tabelle 1](#) zusammengefasst.

Tabelle 1.

Mechanismen von H₂ bei multiplen altersbedingten Krankheiten.

Erkrankungen		Wirkung von H ₂	Referenzen (Zelle/Tier/Mensch)
Neurodegenerative Erkrankungen	Alzheimer- Krankheit	Hemmt JNK, nukleare <i>NF-κB</i> , IL-6, TNF-α und IL-1β; hemmt MAD und 8-OHdG; reguliert Sirt1-FoxO3a hoch; und ER-β-BDNF-Signalisierung.	[132] Sprague-Dawley rats; [133] Sprague-Dawley male rats; [134] SK-N-MC cells; and [135] APPswe/PS1dE9 mice.
	Parkinson's disease	Prevents dopaminergic neuron loss; decreases 8-OHdG and 4-HNE; and hermetic regulation by increasing 8-OHdG.	[138] Sprague-Dawley rats; [139] C57BL/6J mice; and [145] human.
	Heart	Activates PINK1/Parkin-mediated mitophagy; restores ETC enzyme activity; increases ATP production; suppresses NADPH oxidase; inhibits <i>NF-κB</i> ; and inhibits p53-mediated apoptosis.	[38] Wistar rats; [116] Wistar rats and H9C2 cells; [152] spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats; and [154] Sprague-Dawley rats.
	Blood vessels	Decreases oxidized LDL; improves HDL function and glucose metabolism; activates Sirt1-mediated autophagy; and modulates NO bioavailability.	[12] human; [64] RAW264.7 cell; [152] spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats; [159] human; and [160] human.
	COPD	Alleviates small-airway remodeling and goblet-cell hyperplasia; restores static lung compliance; reduces inflammatory cells in BALF; and decreases oxidative DNA damage.	[51] senescence marker protein 30 knockout mice; [169] C57BL mice; and [170] Sprague-Dawley rats.
	Pulmonary fibrosis	Reduces ROS content; inhibits TGF-β1 and EMT; increases E-cadherin; and decreases 8-OHdG-positive cell numbers.	[172] Wistar rats; [173] D1CC transgenic mice.
Stoffwechselerkrankungen	DEZIMETER	Verbessert Fettleibigkeit und Fett- und Glukosestoffwechsel; verbessert die Insulinresistenz; erhöht HFGF21; und hemmt IL-1β mRNA im peripheren Blut.	[12, 176, 177] Mensch; [176] Sprague-Dawley-Ratten, C57BL/6-Mäuse und db/db-Mäuse; und [177] Sprague-Dawley-Ratten.
Krebs		Hemmt ROS, Apoptose und Entzündungen im Läsionsgewebe; reguliert Chromosom 3 herunter; verstärkt die krebshemmende Wirkung; lindert die Nebenwirkungen von Krebstherapien; moduliert die Immunkfunktion; und stellt erschöpfte CD8+ T-Zellen wieder her.	[127] A549- und H1975-Zellen; [180] C57BL/6 Mäuse; [182] Maus-Dickdarmkarzinom-Zelllinie und BALB/c-Mäuse; [185] C57BL/6J-Mäuse und menschliche Lungenkrebszelllinien A549; [186] Wistar Albino-Ratten; [187] Mensch; und [189] menschlich.

4. Verwaltungsfehler von H₂

H₂ kann auf verschiedene Arten verabreicht werden, einschließlich Inhalation, Injektion von HRS, Trinken von HRW und Baden in HW (Tabelle 2). Es gibt mehrere Faktoren, die den klinischen Einsatz von H₂ einschränken können. Zum Beispiel gilt H₂ bei einer Konzentration von 4 % als unsicher, was explosiv ist und zytotoxische Wirkungen haben kann. Die Inhalation von H₂ erreicht im Vergleich zu anderen Verabreichungswegen einen langsameren Anstieg der Konzentration [190].

Tabelle 2.

Mögliche H₂ Verabreichungswege und deren Eigenschaften.

Mögliche H ₂ Verabreichungswege	Vorteile und Probleme
H ₂ Einatmen	Einfach und leicht; Schnelle Wirkung (Konzentration unter 4 %, um Explosionsgefahr zu vermeiden)
Orale Aufnahme HW	Praktisch und sicher (H ₂ muss in einem Aluminiumbehälter gelagert werden, um eine Abnahme der H ₂ -Konzentration zu vermeiden)
Intravenöse oder intraperitoneale Injektion von HS	Ermöglicht die Verabreichung von H ₂ mit hoher Wirksamkeit und hochpräzisen Dosen
H ₂ Baden	H ₂ kann nach dem Baden in nur 10 min sicher und einfach den gesamten Körper erreichen

5. Fazit und Perspektiven

Obwohl sich die moderne Medizin im 21. Jahrhundert rasant weiterentwickelt hat, müssen noch viele wichtige Fragen beantwortet werden und viele Krankheiten sind immer noch nicht heilbar. Als "philosophisches Molekül" kann H₂ hartnäckige Krankheiten und das Altern überwinden [41] und verschiedene Probleme lösen, indem es allein oder synergetisch mit anderen Therapien eingesetzt wird. Darüber hinaus hat H₂-Gas in einer Reihe von Forschungsstudien ein Sicherheitsprofil gezeigt, das für klinische Studien von entscheidender Bedeutung ist. H₂ moduliert das Altern hauptsächlich durch antioxidative und entzündungshemmende Wirkungen. Darüber hinaus kann es Autophagie, mTOR, Mitochondrien und Apoptose regulieren. All diese Faktoren tragen zum Alterungsprozess bei und können an altersbedingten Krankheiten beteiligt sein. Die Details der spezifischen molekularen Mechanismen für die Anti-Aging-H₂-Effekte müssen jedoch noch weiter untersucht werden, insbesondere da das Altern ein komplexer und multifaktorieller Prozess ist. Bisher wurden neun Alterungsmerkmale identifiziert. Zusätzlich zu den oben diskutierten Punkten muss der Einfluss von H₂ auf andere Punkte weiter untersucht werden. Zum Beispiel kann die Proteostase durch ROS zerstört werden und zur Proteinoxidation führen. Die Proteinoxidation kann in reversible und irreversible Modifikationen unterteilt werden [191], zusätzlich zur Bekämpfung von Proteinschäden durch Proteolyse und Autophagie. Ob H₂ durch seine antioxidative Wirkung die reversible Proteinoxidation reparieren kann, ist unklar. Die Erschöpfung der

Stammzellen ist ein weiteres Kennzeichen des Alterns. Unterschiedliche ROS-Dosen spielen eine unterschiedliche Rolle bei der Regulierung von Stammzellen. Niedrige ROS-Spiegel werden durch intrinsische Faktoren (Zellatmung oder NADPH-Oxidase-Aktivität) und extrinsische Faktoren (Stammzellfaktoren oder Prostaglandin E2) reguliert, um die Selbsterneuerung der Stammzellen aufrechtzuerhalten. Hohe ROS-Spiegel aufgrund von Stress und Entzündungen können jedoch zu einer Erschöpfung der Stammzellen führen, die Differenzierung von Stammzellen induzieren und die Beweglichkeit verbessern [192]. Ob H₂ ROS modulieren und auf einem geeigneten Niveau halten und den Stammzellstoffwechsel erleichtern kann, bedarf weiterer Untersuchungen. Zusätzlich zu den neun oben genannten Merkmalen modulieren zirkadiane Uhren verschiedene biologische Prozesse und gehen während des Alterungsprozesses nach und nach verloren. Eine Störung der zirkadianen Uhr kann den Alterungsprozess und die Pathogenese altersbedingter Krankheiten beeinflussen. Der fortschreitende Verlust der zirkadianen Uhr wird auch als häufiges Kennzeichen des Alterns eingestuft [193]. Studien haben gezeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen der zirkadianen Uhr und oxidativem Stress gibt [194, 195]. Interessant ist, dass Darmmikrobiota, die regelmäßig H₂-Gas produzieren, auch täglichen Schwankungen in Funktion und Zusammensetzung unterliegen, und die Menge an erzeugtem H₂ variiert je nach Person und Tageszeit. Daher könnte es eine gewisse Wechselbeziehung zwischen H₂ und zirkadianen Rhythmen geben [190], und dieser Mechanismus muss noch aufgeklärt werden. Darüber hinaus haben neuere Untersuchungen über reduktiven Stress, das Gegenstück zu oxidativem Stress, der als Zustand der übermäßigen Akkumulation von reduzierenden Äquivalenten definiert ist [196], gezeigt, dass eine Überexpression von antioxidativen enzymatischen Systemen zu einem Überschuss an reduzierenden Äquivalenten führen und ROS depletieren kann. Darüber hinaus stimuliert die Etablierung einer Feedback-Regulation, bei der chronischer reduktiver Stress oxidativen Stress induziert, wiederum reduktiven Stress [197]. Ob eine langfristige H₂-Erkrankung die Verabreichung löst reduktiven Stress aus und beeinflusst das Altern und altersbedingte Krankheiten, die in Zukunft weiter erforscht werden müssen. Schließlich beschränken sich viele der Studien zu H₂ auf die Themen altersbedingter Krankheiten und stehen möglicherweise nicht in direktem Zusammenhang mit dem Altern unter normalen physiologischen Bedingungen. Die Mehrzahl der Studien zu H₂ wurde unter Verwendung von *in vivo* Tier- und *in vitro* Zellmodellen durchgeführt. Daher sind seine Anwendungen beim Menschen nach wie vor unbekannt und erfordern klinische Studien, um sie zu validieren. Daher sind weitere Langzeitstudien notwendig, um den Einfluss von H₂ auf den Prozess des physiologischen Alterns zu untersuchen. Nichtsdestotrotz glauben wir, dass H₂ eine entscheidende Rolle im Alterungsprozess und bei altersbedingten Krankheiten spielt, was optimistische Aussichten für die Therapie in diesem Bereich bietet.

Bestätigungen

Diese Studie wurde durch das 345 Talent Project des Shengjing Hospital der China Medical University (Fördernummer M 0455) unterstützt.

Abkürzungen

4-HNE:

4-Hydroxynonenal

6-OHDA:

6-Hydroxydopamin

8-OHdG:

8-Hydroxy-2'-desoxyguanosin

INSERAT:

Alzheimer-Krankheit

ADAS-Ritzel:

Bewertung der Alzheimer-Krankheit Skala - kognitive Subskala

AECOPD:

Akute Verschlimmerung der COPD

AMPK:

AMP-aktivierte Proteinkinase

Atg:

Autophagie-bezogene Gene

ATP:

Adenosintriphosphat

BALF:

Das bronchoalveoläre Lavage-Fluid

KATZE:

Katalase

CD:

Cluster der Differenzierung

COPD:

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CS:

Zigarettenrauch

CHF:

Herzinsuffizienz

Herz-Kreislauf-Erkrankungen:

Herz-Kreislauf-Erkrankung

DEZIMETER:

Zuckerkrankheit

ETC:

Elektronentransportkette

EMT:

Übergang von Epithel zu Mesenchym

FoxO3a:

Forkhead-Box-Protein O3a

GPX1:

Glutathion 1

HDL:

Lipoprotein mit hoher Dichte

HFGF2:

Hepatischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor 21

HO-1:

Häm-Oxygenase-1

UHR:

Wasserstoffreiche Kochsalzlösung

HRW:

Trinken von wasserstoffreichem Wasser

HS:

Wasserstoff-Kochsalzlösung

HW:

Wasserstoff Wasser

I/R:

Ischämie-Reperfusion

IL:

Interleukin

JNK:

c-Jun NH₂-terminale Kinase

LDL:

Lipoprotein niedriger Dichte

MPO:

Myeloperoxidase

MPTP:

Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyrimidin

mtDNA:

Mitochondriale DNA

NADPH:

Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat

NF-κB:

Kernfaktor kappa B

Nrf2:

NRF-E2-bezogener Faktor2

PBM:

Photobiomodulation

PD:

Parkinson-Krankheit

RA: Rheumatoide Arthritis
RNS: Reaktive Stickstoffspezies
ROS: Reaktive Sauerstoffspezies
GRASSODE: Superoxid-Dismutase
T2DM: Diabetes mellitus Typ 2
TGF: Wachstumsfaktor im Wandel
TLR: Toll-like-Rezeptoren
TNF- α : Tumornekrosefaktor- α
UPDRS: Einheitliche Bewertungsskala für die Parkinson-Krankheit
VSMCs: Glatte Gefäßmuskelzellen.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte haben

Referenzen

1. Teplyuk N. M. Nahezu perfekte Homöostase: Beispiele für eine universelle Alterungsregel, die die Keimbahn umgeht. *Zeitschrift für Zelluläre Biochemie* . 2012; 113(2):388–396. DOI: 10.1002/JCB.23366. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Campisi J., Kapahi P., Lithgow G. J., Melov S., Newman J. C., Verdin E. Von Entdeckungen in der Alternforschung bis hin zu Therapeutika für gesundes Altern. *Natur* . 2019; 571(7764):183–192. DOI: 10.1038/S41586-019-1365-2. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Newgard C. B., Sharpless N. E. Erwachsenwerden: molekulare Treiber des Alterns und therapeutische Möglichkeiten. *Das Journal für klinische Prüfung* . 2013; 123(3):946–950. DOI: 10.1172/JCI68833. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. López-Otín C., Blasco M. A., Rebhuhn L., Serrano M., Kroemer G. Die Kennzeichen des Alterns. *Zelle* . 2013; 153(6):1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Kritsilis M., VR S., Koutsoudaki P. N., Evangelou K., Gorgoulis V. G., Papadopoulos D. Altern, zelluläre Seneszenz und neurodegenerative Erkrankungen. *Internationale Zeitschrift für Molekulare Wissenschaften* . 2018; 19(10):p. 2937. DOI: 10.3390/IJMS19102937. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Wang H., Dwyer-Lindgren L., Lofgren K. T., et al. Altersspezifische und geschlechtsspezifische Mortalität in 187 Ländern, 1970–2010: eine systematische Analyse für die globale Studie zur Krankheitslast 2010. *Lancette* . 2012; 380(9859):2071–2094. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61719-X. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. de Haan G., Lazare, S. S. Alterung hämatopoetischer Stammzellen. *Blut* . 2018; 131(5):479–487. doi: 10.1182/blood-2017-06-746412. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Dole M., Wilson F. R., Fife W. P. Hyperbare Wasserstofftherapie: eine mögliche Behandlung von Krebs. *Wissenschaft* . 1975; 190(4210):152–154. DOI: 10.1126/science.1166304. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

9. Ohta S. Molekularer Wasserstoff als präventives und therapeutisches medizinisches Gas: Initiierung, Entwicklung und Potenzial der Wasserstoffmedizin. *Pharmakologie & Therapeutika* . 2014; 144(1):1–11. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.04.006. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Ohsawa I, Ishikawa M, Takahashi K, et al. Wasserstoff wirkt als therapeutisches Antioxidans, indem er selektiv zytotoxische Sauerstoffradikale reduziert. *Natur Medizin* . 2007; 13(6):688–694. DOI: 10.1038/NM1577. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Mitsui A, Hamuro J, Nakamura H, et al. Die Überexpression von humanem Thioredoxin in transgenen Mäusen kontrolliert oxidativen Stress und die Lebensdauer. *Antioxidantien und Redox-Signale* . 2002; 4(4):693–696. DOI: 10.1089/15230860260220201. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Kajiyama S, Hasegawa G, Asano M, et al. Die Supplementierung von wasserstoffreichem Wasser verbessert den Fett- und Glukosestoffwechsel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes oder gestörter Glukosetoleranz. *Ernährungsforschung* . 2008; 28(3):137–143. DOI: 10.1016/J.nutres.2008.01.008. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Zanini D, Todorovic N, Korovljev D, et al. Die Auswirkungen einer 6-monatigen wasserstoffreichen Wasseraufnahme auf molekulare und phänotypische Biomarker des Alterns bei älteren Erwachsenen ab 70 Jahren: eine randomisierte kontrollierte Pilotstudie. *Experimentelle Gerontologie* . 2021; 155:S. 111574. DOI: 10.1016/J.Exger.2021.111574. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Liguori I, Russo G, Curcio F, et al. Oxidativer Stress, Altern und Krankheiten. *Klinische Interventionen im Alter* . 2018; Band 13: 757–772. doi: 10.2147/CIA.S158513. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Murphy, M. P. Wie Mitochondrien reaktive Sauerstoffspezies produzieren. *Die biochemische Zeitschrift* . 2009; 417(1):1–13. DOI: 10.1042/BJ20081386. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Salisbury D, Bronas U. Reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies: Auswirkungen auf die endotheliale Dysfunktion. *Pflegeforschung* . 2015; 64(1):53–66. doi: 10.1097/NNR.000000000000068. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Shields H. J., Traa A., Van Raamsdonk J. M. Vorteilhafte und nachteilige Auswirkungen von reaktiven Sauerstoffspezies auf die Lebensdauer: ein umfassender Überblick über vergleichende und experimentelle Studien. *Grenzen der Zell- und Entwicklungsbiologie* . 2021; 21:01 Uhr 628157. DOI: 10.3389/FCELL.2021.628157. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Pickering A. M., Linder R. A., Zhang H., Forman H. J., Davies K. J. A. Nrf2-abhängige Induktion von Proteasom und Pa28 $\alpha\beta$ -Regulator sind für die Anpassung an oxidativen Stress erforderlich. *Die Zeitschrift für Biologische Chemie* . 2012; 287(13):10021–10031. DOI: 10.1074/JBC.M111.277145. [[DOI](#)] [[PMC freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Nagel M. A., Taff I. P., Cantos E. L., Patel M. P., Maytal J., Berman D. Spontanes spinales epidurales Hämatom bei einem 7-jährigen Mädchen. Diagnostischer Wert der Magnetresonanztomographie. *Klinische Neurologie und Neurochirurgie* . 1989; 91(2):157–160. DOI: 10.1016/S0303-8467(89)80038-1. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Srinivas U. S., Tan B. W. Q., Vellayappan B. A., Jeyasekharan A. D. ROS und die DNA-Schadensreaktion bei Krebs. *Redox-Biologie* . 2019; 25:S. 101084. DOI: 10.1016/j.redox.2018.101084. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Fleming A. M., Burrows C. J. Über die Irrelevanz von Hydroxylradikalen für DNA-Schäden durch oxidativen Stress und Implikationen für die Epigenetik. *Bewertungen der Chemical Society* . 2020; 49(18):6524–6528. DOI: 10.1039/D0CS00579G. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Qiu X., Dong K., Guan J., He J. Wasserstoff mildert strahleninduzierte Darmschäden, indem er oxidativen Stress und Entzündungsreaktionen reduziert. *Internationale Immunpharmakologie* . 2020; 84:S. 106517. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106517. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Kura B, Bagchi A. K., Singal P. K., et al. Molekularer Wasserstoff: Potenzial bei der Abschwächung von oxidativen Stress-induzierten Strahlenschäden. *Kanadische Zeitschrift für Physiologie und Pharmakologie* . 2019; 97(4):287–292. DOI: 10.1139/CJPP-2018-0604. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Slezak J., Kura B., LeBaron T. W., Singal P. K., Buday J., Barancik M. Oxidativer Stress und Wege molekularer Wasserstoffeffekte in der Medizin. *Aktuelles pharmazeutisches Design* . 2021; 27(5):610–625. DOI: 10.2174/1381612826666200821114016. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Halliwell B., Gutteridge J. M. Biologisch relevante metallionenabhängige Hydroxylradikalerzeugung. Ein Update. *FEBS-Briefe* . 1992; 307(1):108–112. DOI: 10.1016/0014-5793(92)80911-Y. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Filipovic M. R., Koppenol W. H. Die Haber-Weiss-Reaktion - das jüngste Revival. *Biologie und Medizin der freien Radikale* . 2019; 145:221–222. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.09.017. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Slezák J., Kura B., Frimmel K., et al. Präventive und therapeutische Anwendung von molekularem Wasserstoff in Situationen mit übermäßiger Produktion von freien Radikalen. *Physiologische Forschung* . 2016; 65 Suppl 1(Suppl 1):S11–S28. DOI: 10.33549/physiolres.933414. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Shinbo T, Kokubo K., Sato Y., et al. Das Einatmen von Stickstoffmonoxid plus Wasserstoffgas reduziert Ischämie-Reperfusionsschäden und die Nitrotyrosinproduktion im Mausherz. *Amerikanische Zeitschrift für Physiologie. Herz- und Kreislaufphysiologie* . 2013; 305(4):H542–H550. DOI: 10.1152/ajpheart.00844.2012. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Kiyoi T, Liu S., Takemasa E., Nakaoka H., Hato N., Mogi M. Die konstitutive Wasserstoffinhalation verhindert den Gefäßumbau durch Verringerung des oxidativen Stresses. *PLoS Eins* . 2020; 15(4, Artikel E0227582) DOI: 10.1371/journal.pone.0227582. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Zhang Y. X., Xu J. T., You X. C., et al. Hemmende Wirkungen von Wasserstoff auf die Proliferation und Migration von vaskulären glatten Muskelzellen über die Herunterregulierung der mitogenen/aktivierten Proteinkinase und der Ezrin-Radixin-Moesin-Signalwege. *Die chinesische Zeitschrift für Physiologie* . 2016; 59(1):46–55. doi: 10.4077/CJP.2016.BAE365. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Penders J., Kissner R., Koppenol W. H. ONOOH reagiert nicht mit H₂: potentielle vorteilhafte Wirkungen von H₂ als Antioxidans durch selektive Reaktion mit Hydroxylradikalen und Peroxynitrit. *Biologie und Medizin der freien Radikale* . 2014; 75:191–194. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.025. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Farrokhfall K., Hashtroudi M. S., Ghasemi A., Mehrani H. Vergleich der induzierbaren Stickoxid-Synthase-Aktivität in Pankreasinseln junger und alter Ratten. *Iranische Zeitschrift für medizinische Grundlagenwissenschaften* . 2015; 18(2):115–121. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Ikeda M., Shimizu K., Ogura H., et al. Wasserstoffreiche Kochsalzlösung reguliert die Dysfunktion der Darmbarriere, Dysbiose und bakterielle Translokation in einem Mausmodell der Sepsis. *Schock* . 2018; 50(6):640–647. doi: 10.1097/SHK.0000000000001098. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Itoh T, Hamada N., Terazawa R., et al. Molekularer Wasserstoff hemmt die Lipopolysaccharid/Interferon γ -induzierte Stickoxidproduktion durch Modulation der Signaltransduktion in Makrophagen. *Biochemische und biophysikalische Forschungskommunikation* . 2011; 411(1):143–149. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.06.116. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Sakai T, Sato B., Hara K., et al. Der Verzehr von Wasser, das mehr als 3,5 mg gelösten Wasserstoff enthält, könnte die Funktion des vaskulären Endothels verbessern. *Vaskuläre Gesundheit und Risikomanagement* . 2014; 10:591–597. doi: 10.2147/VHRM.S68844. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Bedard K., Krause K. H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews* . 2007;87(1):245–313. doi: 10.1152/physrev.00044.2005. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

37. Yu Y. S., Zheng H. Chronic hydrogen-rich saline treatment reduces oxidative stress and attenuates left ventricular hypertrophy in spontaneous hypertensive rats. *Molecular and Cellular Biochemistry* . 2012;365(1-2):233–242. doi: 10.1007/s11010-012-1264-4. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Yang J, Wu S, Zhu L, Cai J, Fu L. Wasserstoffhaltige Kochsalzlösung lindert die durch Drucküberlastung induzierte interstitielle Fibrose und Herzfunktionsstörungen bei Ratten. *Berichte zur Molekularen Medizin* . 2017; 16(2):1771–1778. DOI: 10.3892/MMR.2017.6849. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Itoh T, Fujita Y, Ito M, et al. Molekularer Wasserstoff unterdrückt die FcepsilonRI-vermittelte Signaltransduktion und verhindert die Degranulation von Mastzellen. *Biochemische und biophysikalische Forschungskommunikation* . 2009; 389(4):651–656. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.09.047. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Zhang W, Hu X, Shen Q, Xing D. Mitochondrien-spezifische Wirkstofffreisetzung und reaktiver Sauerstoffspezies-Burst, der durch Polyprodrug-Nanoreaktoren induziert wird, können die Chemotherapie verbessern. *Nature Communications* . 2019; 10(1):p. 1704. DOI: 10.1038/S41467-019-09566-3. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Hirano S. I., Ichikawa Y, Kurokawa R., Takefuji Y, Satoh F. Als "philosophisches Molekül" kann Wasserstoff Seneszenz und hartnäckige Krankheiten überwinden. *Forschung zu medizinischen Gasen* . 2020; 10(1):47–49. DOI: 10.4103/2045-9912.279983. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Ishihara G., Kawamoto K., Komori N., Ishibashi T. Molekularer Wasserstoff unterdrückt die Superoxidbildung im mitochondrialen Komplex I und reduziert das mitochondriale Membranpotential. *Biochemische und biophysikalische Forschungskommunikation* . 2020; 522(4):965–970. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.11.135. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Murakami Y, Ito M, Ohsawa I. Molekularer Wasserstoff schützt vor dem durch oxidativen Stress induzierten SH-SY5Y-Neuroblastom-Zelltod durch den Prozess der Mitohormesis. *PLoS Eins* . 2017; 12(5, Artikel E0176992) DOI: 10.1371/journal.pone.0176992. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Lagnado A., Leslie J., Ruchaud-Sparagano M. H., et al. Neutrophile induzieren parakrine Telomerdysfunktion und Seneszenz in ROS-abhängiger Weise. *Das EMBO Journal* . 2021; 40(9, Artikel E106048) DOI: 10.15252/EMBJ.2020106048. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Li Q., Hu L., Li J., et al. Wasserstoff schwächt Endotoxin-induzierte Lungenschäden ab, indem er Thioredoxin 1 aktiviert und die Expression von Gewebefaktoren verringert. *Grenzen der Immunologie* . 2021; 12:625957 Uhr. DOI: 10.3389/FIMMU.2021.625957. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Aratani Y. Myeloperoxidase: ihre Rolle für die Abwehr des Wirts, Entzündungen und die Funktion der Neutrophilen. *Archiv für Biochemie und Biophysik* . 2018; 640:47–52. DOI: 10.1016/j.abb.2018.01.004. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Gulburun M. A., Karabulut R., Turkyilmaz Z., et al. Schützende Wirkungen von wasserstoffreicher Kochsalzlösung auf ventrale Penis-Mathieu-Typ-Lappen mit Penis-Tourniquet-Anwendung bei Ratten. *Zeitschrift für Kinderurologie* . 2021; 17(3):292.e1–292.e7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2021.01.046. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Abou-Hamdan M., Gardette B., Cadet J., et al. Molekularer Wasserstoff schwächt strahleninduzierte Nukleobasenschäden an der DNA in belüfteten wässrigen Lösungen ab. *Internationale Zeitschrift für Strahlenbiologie* . 2016; 92(9):536–541. DOI: 10.1080/09553002.2016.1206234. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Li H., Yin Y., Liu J., et al. Wasserstoffreiches Wasser schwächt die durch Tritiumexposition in vitro und in vivo induzierte Radiotoxizität ab. *Zeitschrift für Strahlenforschung* . 2021; 62(1):34–45. DOI: 10.1093/jrr/rraa104. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

50. Kato S., Saitoh Y., Iwai K., Miwa N. Wasserstoffreiches elektrolysiertes warmes Wasser unterdrückt die Faltenbildung gegen UVA-Strahlen zusammen mit der Typ-I-Kollagenproduktion und der Verringerung des oxidativen Stresses in Fibroblasten und der Prävention von Zellverletzungen in Keratinozyten. *Zeitschrift für Photochemie und Photobiologie. B* . 2012; 106:24–33. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2011.09.006. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Suzuki Y., Sato T., Sugimoto M., et al. Hydrogen-rich pure water prevents cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in SMP30 knockout mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* . 2017;492(1):74–81. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.08.035. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Asada R., Tazawa K., Sato S., Miwa N. Effects of hydrogen-rich water prepared by alternating-current-electrolysis on antioxidant activity, DNA oxidative injuries, and diabetes-related markers. *Medical Gas Research* . 2020;10(3):114–121. doi: 10.4103/2045-9912.296041. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Coppé J. P., Patil C. K., Rodier F., et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biology* . 2008;6(12):2853–2868. doi: 10.1371/journal.pbio.0060301. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Di Micco R., Krizhanovsky V., Baker D. Cellular senescence in ageing: from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* . 2021;22(2):75–95. doi: 10.1038/s41580-020-00314-w. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Saez-Atienzar S., Masliah E. Cellular senescence and Alzheimer disease: the egg and the chicken scenario. *Nature Reviews. Neuroscience* . 2020;21(8):433–444. doi: 10.1038/s41583-020-0325-z. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Hara F., Tatebe J., Watanabe I., Yamazaki J., Ikeda T., Morita T. Molecular hydrogen alleviates cellular senescence in endothelial cells. *Circulation Journal* . 2016;80(9):2037–2046. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0227. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Han A. L., Park S. H., Park M. S. Hydrogen treatment protects against cell death and senescence induced by oxidative damage. *Journal of Microbiology and Biotechnology* . 2017;27(2):365–371. doi: 10.4014/jmb.1608.08011. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Sakai T., Kurokawa R., Hirano S. I., Imai J. Wasserstoff unterdrückt indirekt den Anstieg des Wasserstoffperoxids in zytoplasmatischen Hydroxylradikal-induzierten Zellen und unterdrückt die zelluläre Seneszenz. *Internationale Zeitschrift für Molekulare Wissenschaften* . 2019; 20(2):p. 456. DOI: 10.3390/ijms20020456. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Sobue S., Inoue C., Hori F., Qiao S., Murate T., Ichihara M. Molekularer Wasserstoff moduliert die Genexpression über Histonmodifikation und induziert die mitochondriale entfaltete Proteinantwort. *Biochemische und biophysikalische Forschungskommunikation* . 2017; 493(1):318–324. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.09.024. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Dai H., Sinclair D. A., Ellis J. L., Steegborn C. Sirtuin-Aktivatoren und -Inhibitoren: Versprechen, Erfolge und Herausforderungen. *Pharmakologie & Therapeutika* . 2018; 188:140–154. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.03.004. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Li R., Liu Y., Xie J., et al. Sirt3 vermittelt die schützende Wirkung von Wasserstoff bei der Hemmung der ROS-induzierten retinalen Seneszenz. *Biologie und Medizin der freien Radikale* . 2019; 135:116–124. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.02.005. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Li S., Fujino M., Ichimaru N., et al. Molekularer Wasserstoff schützt vor Ischämie-Reperfusionsschäden in einem Maus-Fettlebermodell, indem er die HO-1- und Sirt1-Expression reguliert. *Wissenschaftliche Berichte* . 2018; 8(1):p. 14019. DOI: 10.1038/S41598-018-32411-4. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

63. Li S. W., Takahara T., Que W., et al. Wasserstoffreiches Wasser schützt vor Leberschäden bei nichtalkoholischer Steatohepatitis durch HO-1-Verstärkung über IL-10 und Sirt 1-Signalwege. *Amerikanisches Journal für Physiologie, Magen-Darm- und Leberphysiologie* . 2021; 320(4):G450–G463. DOI: 10.1152/ajpgi.00158.2020. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Yang S., He J., Li X., Liu H., Zhao J., Liu M. Wasserstoff abgeschwächte oxidierte Low-Density-Lipoprotein-induzierte Entzündung durch die Stimulation der Autophagie über Sirtuin 1. *Experimentelle und Therapeutische Medizin* . 2018; 16(5):4042–4048. DOI: 10.3892/ETM.2018.6691. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Aubert G., Lansdorp P. M. Telomere und Alterung. *Physiologische Bewertungen* . 2008; 88(2):557–579. DOI: 10.1152/physrev.00026.2007. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Blasco M. A. Telomerlänge, Stammzellen und Alterung. *Natur Chemische Biologie* . 2007; 3(10):640–649. DOI: 10.1038/nchembio.2007.38. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Zhang J., Rane G., Dai X., et al. Altern und die Telomerverbindung: eine intime Beziehung zu Entzündungen. *Bewertungen von Ageing Research* . 2016; 25:55–69. DOI: 10.1016/j.arr.2015.11.006. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Zhang M., Li Z., Gao D., Gong W., Gao Y., Zhang C. Wasserstoff verlängert die Langlebigkeit von *Caenorhabditis elegans*, indem er reaktive Sauerstoffspezies reduziert. *PLoS Eins* . 2020; 15(4, Artikel E0231972) DOI: 10.1371/journal.pone.0231972. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Govindaraju D., Atzmon G., Barzilai N. Genetik, Lebensstil und Langlebigkeit: Lehren von Hundertjährigen. *Angewandte & Translationale Genomik* . 2015; 4:23–32. DOI: 10.1016/j.atg.2015.01.001. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Ter Horst R., Jaeger M., Smeekens S. P., et al. Wirts- und Umweltfaktoren, die die individuellen Zytokinreaktionen des Menschen beeinflussen. *Zelle* . 2016; 167(4):1111–24.e13. DOI: 10.1016/j.cell.2016.10.018. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Salminen A. Eine erhöhte Immunsuppression beeinträchtigt die Homöostase des Gewebes bei Alterung und altersbedingten Krankheiten. *Zeitschrift für Molekulare Medizin (Berlin, Deutschland)* . 2021; 99(1):1–20. DOI: 10.1007/S00109-020-01988-7. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Rea I. M., Gibson D. S., McGilligan V., McNerlan S. E., Alexander H. D., Ross O. A. Alter und altersbedingte Krankheiten: Rolle von Entzündungsauslösern und Zytokinen. *Grenzen der Immunologie* . 2018; 9:S. 586. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00586. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Gupta S. C., Kunnumakkara A. B., Aggarwal S., Aggarwal B. B. Entzündung, ein zweischneidiges Schwert für Krebs und andere altersbedingte Krankheiten. *Grenzen der Immunologie* . 2018; 9:S. 2160. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02160. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Franceschi C., Bonafè M., Valensin S., et al. Inflamm-Aging. Eine evolutionäre Perspektive auf die Immunoseneszenz. *Annalen der New Yorker Akademie der Wissenschaften* . 2000; 908(1):244–254. DOI: 10.1111/J.1749-6632.2000.TB06651.X. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Franceschi C., Capri M., Monti D., et al. Inflammaging und Anti-Inflammaging: Eine systemische Perspektive auf Altern und Langlebigkeit ergab sich aus Studien am Menschen. *Mechanismen des Alterns und der Entwicklung* . 2007; 128(1):92–105. DOI: 10.1016/j.mad.2006.11.016. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Calcinotto A., Kohli J., Zagato E., Pellegrini L., Demaria M., Alimonti A. Zelluläre Seneszenz: Altern, Krebs und Verletzungen. *Physiologische Bewertungen* . 2019; 99(2):1047–1078. DOI: 10.1152/physrev.00020.2018. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Shao A., Wu H., Hong Y., et al. Hydrogen-rich saline attenuated subarachnoid hemorrhage-induced early brain injury in rats by suppressing inflammatory response: possible involvement of NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome. *Molecular Neurobiology* . 2016;53(5):3462–3476. doi: 10.1007/s12035-015-9242-y. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

78. Tian Y, Guo S, Zhang Y, Xu Y, Zhao P, Zhao X. Effects of hydrogen-rich saline on hepatectomy-induced postoperative cognitive dysfunction in old mice. *Molecular Neurobiology* . 2017;54(4):2579–2584. doi: 10.1007/s12035-016-9825-2. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Jiang Y, Zhang K, Yu Y, et al. Molecular hydrogen alleviates brain injury and cognitive impairment in a chronic sequelae model of murine polymicrobial sepsis. *Experimental Brain Research* . 2020;238(12):2897–2908. doi: 10.1007/s00221-020-05950-4. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Yao W, Guo A, Han X., et al. Aerosol inhalation of a hydrogen-rich solution restored septic renal function. *Aging (Albany NY)* . 2019;11(24):12097–12113. doi: 10.18632/aging.102542. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Li H., Zhou R., Liu J., et al. Hydrogen-rich saline attenuates lung ischemia-reperfusion injury in rabbits. *The Journal of Surgical Research* . 2012;174(1):e11–e16. doi: 10.1016/j.jss.2011.10.001. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Chen M., Zhang J., Chen Y., et al. Hydrogen protects lung from hypoxia/re-oxygenation injury by reducing hydroxyl radical production and inhibiting inflammatory responses. *Scientific Reports* . 2018;8(1):p. 8004. doi: 10.1038/s41598-018-26335-2. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Sim M., Kim C. S., Shon W. J., Lee Y. K., Choi E. Y., Shin D. M. Hydrogen-rich water reduces inflammatory responses and prevents apoptosis of peripheral blood cells in healthy adults: a randomized, double-blind, controlled trial. *Scientific Reports* . 2020;10(1):p. 12130. doi: 10.1038/s41598-020-68930-2. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Meyers A. K., Zhu X. The NLRP3 inflammasome: metabolic regulation and contribution to inflammaging. *Cell* . 2020;9(8):p. 1808. doi: 10.3390/cells9081808. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Yang Y., Liu P. Y., Bao W., Chen S. J., Wu F. S., Zhu P. Y. Hydrogen inhibits endometrial cancer growth via a ROS/NLRP3/caspase-1/GSDMD-mediated pyroptotic pathway. *BMC Cancer* . 2020;20(1):p. 28. doi: 10.1186/s12885-019-6491-6. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Ming Y., Ma Q. H., Han X. L., Li H. Y. Molecular hydrogen improves type 2 diabetes through inhibiting oxidative stress. *Experimental and Therapeutic Medicine* . 2020;20(1):359–366. doi: 10.3892/etm.2020.8708. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[Retracted](#)]
87. LeBaron T. W., Singh R. B., Fatima G., et al. The effects of 24-week, high-concentration hydrogen-rich water on body composition, blood lipid profiles and inflammation biomarkers in men and women with metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity* . 2020;Volume 13:889–896. doi: 10.2147/DMSO.S240122. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Wang S. T., Bao C., He Y., et al. Hydrogen gas (XEN) inhalation ameliorates airway inflammation in asthma and COPD patients. *QJM* . 2020;113(12):870–875. doi: 10.1093/qjmed/hcaa164. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Iketani M., Ohsawa I. Molecular hydrogen as a neuroprotective agent. *Current Neuropharmacology* . 2017;15(2):324–331. doi: 10.2174/1570159X14666160607205417. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Kapahi P., Chen D., Rogers A. N., et al. With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging. *Cell Metabolism* . 2010;11(6):453–465. doi: 10.1016/j.cmet.2010.05.001. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Kapahi P., Kaeberlein M., Hansen M. Dietary restriction and lifespan: lessons from invertebrate models. *Ageing Research Reviews* . 2017;39:3–14. doi: 10.1016/j.arr.2016.12.005. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Johnson S. C., Rabinovitch P. S., Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature* . 2013;493(7432):338–345. doi: 10.1038/nature11861. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

93. Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes & Development* . 2007;21(22):2861–2873. doi: 10.1101/gad.1599207. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
94. Shibutani S. T., Yoshimori T. A current perspective of autophagosome biogenesis. *Cell Research* . 2014;24(1):58–68. doi: 10.1038/cr.2013.159. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
95. Ravikumar B., Sarkar S., Davies J. E., et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews* . 2010;90(4):1383–1435. doi: 10.1152/physrev.00030.2009. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
96. Meléndez A., Tallóczy Z., Seaman M., Eskelinen E. L., Hall D. H., Levine B. Autophagy genes are essential for dauer development and life-span extension in *C. elegans*. *Science* . 2003;301(5638):1387–1391. doi: 10.1126/science.1087782. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
97. Liu G. Y., Sabatini D. M. Korrektur des Autors: mTOR an der Schnittstelle von Ernährung, Wachstum, Altern und Krankheit. *Nature Bewertungen. Molekulare Zellbiologie* . 2020; 21(4):p. 246. DOI: 10.1038/S41580-020-0219-Y. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
98. Yang S. B., Tien A. C., Boddupalli G., Xu A. W., Jan Y. N., Jan L. Y. Rapamycin verbessert altersabhängige Fettleibigkeit, die mit einer erhöhten mTOR-Signalgebung in hypothalamischen POMC-Neuronen verbunden ist. *Neuron* . 2012; 75(3):425–436. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.03.043. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
99. Balchin D., Hayer-Hartl M., Hartl F. U. In vivo Aspekte der Proteinfaltung und Qualitätskontrolle. *Wissenschaft* . 2016; 353(6294, Artikel AAC4354) DOI: 10.1126/science.AAC4354. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
100. Leidal A. M., Levine B., Debnath J. Autophagie und die Zellbiologie altersbedingter Krankheiten. *Natur Zellbiologie* . 2018; 20(12):1338–1348. DOI: 10.1038/S41556-018-0235-8. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
101. Zhuang X., Yu Y., Jiang Y., et al. Molekularer Wasserstoff schwächt die Sepsis-induzierte Neuroinflammation durch Regulation der Mikroglia-Polarisation über einen mTOR-Autophagie-abhängigen Signalweg ab. *Internationale Immunpharmakologie* . 2020; 81:S. 106287. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106287. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
102. Lu H., Chen W., Liu W., et al. Molekularer Wasserstoff reguliert die PTEN-AKT-mTOR-Signalgebung über ROS, um die Peritonealdialyse-bedingte Peritonealfibrose zu lindern. *Das FASEB Journal* . 2020; 34(3):4134–4146. doi: 10.1096/fj.201901981R. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
103. Fu Z., Zhang Z., Wu X., Zhang J. Wasserstoffreiche Kochsalzlösung hemmt Lipopolysaccharid-induzierte akute Lungenschädigung und endotheliale Dysfunktion, indem sie die Autophagie über den mTOR/TFEB-Signalweg reguliert. *BioMed Forschung International* . 2020; 2020 doi: 10.1155/2020/9121894.9121894 [\[DOI\]](#) [\[PMC kostenloser Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
104. Chen H., Zhou C., Xie K., Meng X., Wang Y., Yu Y. Wasserstoffreiche Kochsalzlösung linderte die Hyperpathie und Mikroglia-Aktivierung über Autophagie-vermittelte Inflammasom-Inaktivierung bei neuropathischen Schmerzratten. *Neurowissenschaften* . 2019; 421:17–30. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.10.046. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
105. Chen H., Mao X., Meng X., et al. Wasserstoff lindert mitochondriale Dysfunktion und Organschäden durch Autophagie-vermittelte NLRP3-Inflammasom-Inaktivierung bei Sepsis. *Internationale Zeitschrift für Molekulare Medizin* . 2019; 44(4):1309–1324. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4311. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
106. Jiang X., Niu X., Guo Q., et al. Die FoxO1-vermittelte Autophagie spielt eine wichtige Rolle bei der neuroprotektiven Wirkung von Wasserstoff in einem Rattenmodell für vaskuläre Demenz. *Verhaltensforschung des Gehirns* . 2019; 356:98–106. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.05.023. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

107. Wang Y, Wang L, Hu T, et al. Wasserstoff verbessert die Zellviabilität teilweise durch Hemmung der Autophagie und Aktivierung des PI3K/Akt/GSK3 β -Signalwegs in einem mikrovaskulären Endothelzellmodell für traumatische Hirnverletzungen. *Neurologische Forschung* . 2020; 42(6):487–496. DOI: 10.1080/01616412.2020.1747717. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Annesley S. J., Fisher P. R. Mitochondrien in Gesundheit und Krankheit. *Zelle* . 2019; 8(7):p. 680. doi: 10.3390/cells8070680. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Green D. R., Galluzzi L., Kroemer G. Mitochondrien und die Autophagie-Entzündung-Zelltod-Achse im organismischen Altern. *Wissenschaft* . 2011; 333(6046):1109–1112. DOI: 10.1126/science.1201940. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Reddy P. H., Reddy T. P. Mitochondrien als therapeutisches Ziel für Alterung und neurodegenerative Erkrankungen. *Aktuelle Alzheimer-Forschung* . 2011; 8(4):393–409. DOI: 10.2174/156720511795745401. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Sebastián D., Palacín M., Zorzano A. Mitochondriale Dynamik: Kopplung von mitochondrialer Fitness mit gesundem Altern. *Trends in der Molekularen Medizin* . 2017; 23(3):201–215. DOI: 10.1016/J.molmed.2017.01.003. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Zhang H., Liu B., Li T, et al. Die AMPK-Aktivierung spielt eine entscheidende Rolle bei der Qualitätskontrolle der Mitochondrien durch die Modulation der Mitophagie im Herzen bei chronischer Hypoxie. *Internationale Zeitschrift für Molekulare Medizin* . 2018; 41(1):69–76. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3213. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Bian X., Teng T, Zhao H., et al. Zink verhindert die Bildung von mitochondrialem Superoxid, indem es die Mitophagie im Rahmen von Hypoxie/Reoxygenierung in Herzzellen induziert. *Forschung zu freien Radikalen* . 2018; 52(1):80–91. DOI: 10.1080/10715762.2017.1414949. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Chen X., Cui J., Zhai X., et al. Die Inhalation von Wasserstoff in unterschiedlichen Konzentrationen lindert Rückenmarksverletzungen bei Mäusen, indem sie die Neuronen des Rückenmarks vor Apoptose, oxidativen Verletzungen und Schäden an der mitochondrialen Struktur schützt. *Zellphysiologie und Biochemie* . 2018; 47(1):176–190. DOI: 10.1159/000489764. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Dong A., Yu Y., Wang Y., et al. Schutzwirkung von Wasserstoffgas gegen Sepsis-induzierte akute Lungenschädigung durch Regulation der mitochondrialen Funktion und Dynamik. *Internationale Immunpharmakologie* . 2018; 65:366–372. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.10.012. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Yao L., Chen H., Wu Q., Xie K. Wasserstoffreiche Kochsalzlösung lindert Entzündungen und Apoptose bei myokardialen I/R-Verletzungen über PINK-vermittelte Autophagie. *Internationale Zeitschrift für Molekulare Medizin* . 2019; 44(3):1048–1062. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4264. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Yan M., Yu Y., Mao X., et al. Die Inhalation von Wasserstoffgas schwächt Sepsis-induzierte Leberschäden in einer FUNDC1-abhängigen Weise ab. *Internationale Immunpharmakologie* . 2019; 71:61–67. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.03.021. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Gvozdjaková A., Kucharská J., Kura B., et al. Ein neuer Einblick in die molekulare Wasserstoffwirkung auf Coenzym Q und die mitochondriale Funktion von Ratten. *Kanadische Zeitschrift für Physiologie und Pharmakologie* . 2020; 98(1):29–34. DOI: 10.1139/CJPP-2019-0281. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Palmeira C. M., Teodoro J. S., Amorim J. A., Steegborn C., Sinclair D. A., Rolo A. P. Mitohormesis und metabolische Gesundheit: das Zusammenspiel zwischen ROS, cAMP und Sirtuinen. *Biologie und Medizin der freien Radikale* . 2019; 141:483–491. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.07.017. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology* . 2007;35(4):495–516. doi: 10.1080/01926230701320337. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

121. Vazquez A., Bond E. E., Levine A. J., Bond G. L. The genetics of the p53 pathway, apoptosis and cancer therapy. *Nature Reviews. Drug Discovery* . 2008;7(12):979–987. doi: 10.1038/nrd2656. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Pietenpol J. A., Stewart Z. A. Signalisierung von Zellzyklus-Checkpoints:: Zellzyklus-Arrest versus Apoptose. *Toxikologie* . 2002; 181-182:475–481. doi: 10.1016/S0300-483X(02)00460-2. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Salminen A., Ojala J., Kaarniranta K. Apoptose und Alterung: Eine erhöhte Resistenz gegen Apoptose verbessert den Alterungsprozess. *Zelluläre und molekulare Lebenswissenschaften* . 2011; 68(6):1021–1031. DOI: 10.1007/S00018-010-0597-Y. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Xin Y., Liu H., Zhang P., Chang L., Xie K. Die Inhalation von molekularem Wasserstoff schwächt die postoperative kognitive Beeinträchtigung bei Ratten ab. *Neuroreport* . 2017; 28(11):694–700. doi: 10.1097/WNR.0000000000000824. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Mo X. Y., Li X. M., She C. S., et al. Wasserstoffreiche Kochsalzlösung schützt Ratte vor Sauerstoffglukosemangel und Reperusions-induzierter Apoptose durch VDAC1 über Bcl-2. *Hirnforschung* . 2019; 2019:110–115. DOI: 10.1016/J.brainres.2018.09.037. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Wang P., Zhao M., Chen Z., et al. Wasserstoffgas schwächt hypoxisch-ischämische Hirnverletzungen über die Regulation des MAPK/HO-1/PGC-1 α -Signalwegs bei neugeborenen Ratten ab. *Oxidative Medizin und zelluläre Langlebigkeit* . 2020; 2020 doi: 10.1155/2020/6978784.6978784 [[DOI](#)] [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Wang D., Wang L., Zhang Y., Zhao Y., Chen G. Wasserstoffgas hemmt das Fortschreiten von Lungenkrebs durch gezieltes Targeting von SMC3. *Biomedizin & Pharmakotherapie* . 2018; 104:788–797. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.055. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Jiang Y., Liu G., Zhang L., et al. Therapeutische Wirksamkeit von wasserstoffreicher Kochsalzlösung allein und in Kombination mit PI3K-Inhibitor bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs. *Berichte zur Molekularen Medizin* . 2018; 18(2):2182–2190. DOI: 10.3892/MMR.2018.9168. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Juckett D. A. Was bestimmt eine altersbedingte Erkrankung: Kennen wir die richtigen Fragen? *Age (Dordrecht, Niederlande)* . 2010; 32(2):155–160. DOI: 10.1007/S11357-009-9120-5. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Zhao Y., Wu X., Li X., et al. TREM2 ist ein Rezeptor für β -Amyloid, der die Mikrogliafunktion vermittelt. *Neuron* . 2018; 97(5):1023–1031.e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.01.031. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Hong S., Beja-Glasser V. F., Nfonoyim B. M., et al. Komplement und Mikroglia vermitteln den frühen Synapsenverlust in Alzheimer-Mausmodellen. *Wissenschaft* . 2016; 352(6286):712–716. DOI: 10.1126/science.aad8373. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Li J., Wang C., Zhang J. H., Cai J. M., Cao Y. P., Sun X. J. Wasserstoffreiche Kochsalzlösung verbessert die Gedächtnisfunktion in einem Rattenmodell der Amyloid-Beta-induzierten Alzheimer-Krankheit durch Verringerung des oxidativen Stresses. *Hirnforschung* . 2010; 1328:152–161. DOI: 10.1016/J.brainres.2010.02.046. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Wang C., Li J., Liu Q., et al. Wasserstoffreiche Kochsalzlösung reduziert oxidativen Stress und Entzündungen durch Hemmung der JNK- und NF- κ B-Aktivierung in einem Rattenmodell der Amyloid-Beta-induzierten Alzheimer-Krankheit. *Neurowissenschaftliche Briefe* . 2011; 491(2):127–132. DOI: 10.1016/j.neulet.2011.01.022. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Lin C. L., Huang W. N., Li H. H., et al. Hydrogen-rich water attenuates amyloid β -induced cytotoxicity through upregulation of Sirt1-FoxO3a by stimulation of AMP-activated protein kinase in SK-N-MC cells.

Chemico-Biological Interactions . 2015;240:12–21. doi: 10.1016/j.cbi.2015.07.013. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

135. Hou C., Peng Y., Qin C., Fan F., Liu J., Long J. Wasserstoffreiches Wasser verbessert die kognitive Beeinträchtigung geschlechtsabhängig bei APP/PS1-Mäusen, ohne die A β -Clearance zu beeinflussen. *Forschung zu freien Radikalen* . 2018; 52(11-12):1311–1322. DOI: 10.1080/10715762.2018.1460749. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
136. Nishimaki K., Asada T., Ohsawa I., et al. Auswirkungen von molekularem Wasserstoff, bewertet durch ein Tiermodell und eine randomisierte klinische Studie auf leichte kognitive Beeinträchtigungen. *Aktuelle Alzheimer-Forschung* . 2018; 15(5):482–492. DOI: 10.2174/1567205014666171106145017. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
137. Liberatore G. T., Jackson-Lewis V., Vukosavic S., et al. Induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthese stimuliert die dopaminerge Neurodegeneration im MPTP-Modell der Parkinson-Krankheit. *Natur Medizin* . 1999; 5(12):1403–1409. DOI: 10.1038/70978. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
138. Fu Y., Ito M., Fujita Y., et al. Molekularer Wasserstoff schützt vor 6-Hydroxydopamin-induzierter nigrostriataler Degeneration in einem Rattenmodell der Parkinson-Krankheit. *Neurowissenschaftliche Briefe* . 2009; 453(2):81–85. DOI: 10.1016/J.Neulet.2009.02.016. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
139. Fujita K., Seike T., Yutsudo N., et al. Wasserstoff im Trinkwasser reduziert den dopaminergen neuronalen Verlust im 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridin-Mausmodell der Parkinson-Krankheit. *PLoS Eins* . 2009; 4(9, Artikel E7247) DOI: 10.1371/journal.pone.0007247. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
140. Hong C. T., Hu C. J., Lin H. Y., Wu D. Auswirkungen der gleichzeitigen Einnahme von Wasserstoffwasser und Photobiomodulation auf die Parkinson-Krankheit: eine Pilotstudie. *Medizin (Baltimore)* . 2021; 100(4, Artikel E24191) DOI: 10.1097/MD.00000000000024191. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
141. Die Brenner-S.-Parkinson-Krankheit kann darauf zurückzuführen sein, dass das Melanin in der Substantia nigra nicht in der Lage ist, molekularen Wasserstoff aus der Dissoziation von Wasser zu produzieren, um das Gehirn vor oxidativem Stress zu schützen. *Medizinische Hypothesen* . 2014; 82(4):p. 503. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.01.013. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
142. Yoritaka A., Takanashi M., Hirayama M., Nakahara T., Ohta S., Hattori N. Pilotstudie zur H₂-Therapie bei der Parkinson-Krankheit: eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. *Bewegungsstörungen* . 2013; 28(6):836–839. DOI: 10.1002/MDS.25375. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
143. Yoritaka A., Abe T., Ohtsuka C., et al. Eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie mit Wasserstoffwasser bei der Parkinson-Krankheit: Protokoll und Ausgangsmerkmale. *BMC Neurologie* . 2016; 16 Abs. 1 :p. 66. DOI: 10.1186/S12883-016-0589-0. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
144. Yoritaka A., Kobayashi Y., Hayashi T., Saiki S., Hattori N. Randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur Wasserstoffinhalation bei Parkinson: eine Pilotstudie. *Neurologische Wissenschaften* . 2021; 42(11):4767–4770. DOI: 10.1007/S10072-021-05489-4. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
145. Hirayama M., Ito M., Minato T., Yoritaka A., LeBaron T. W., Ohno K. Das Einatmen von Wasserstoffgas erhöht das 8-Hydroxy-2'-Desoxyguanin im Urin bei der Parkinson-Krankheit. *Forschung zu medizinischen Gasen* . 2018; 8(4):144–149. DOI: 10.4103/2045-9912.248264. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
146. Lakatta E. G., Levy D. Arterielle und kardiale Alterung: Hauptaktionäre in Unternehmen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Teil I: Alternde Arterien: ein "Set-up" für Gefäßerkrankungen. *Kreislauf* . 2003; 107(1):139–146. DOI: 10.1161/01.CIR.0000048892.83521.58. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
147. North B. J., Sinclair D. A. Die Schnittstelle zwischen Altern und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Auflagenforschung* . 2012; 110(8):1097–1108. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.246876. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

148. Sakai K., Cho S., Shibata I., Yoshitomi O., Maekawa T., Sumikawa K. Die Inhalation von Wasserstoffgas schützt vor Myokardbetäubung und Infarkt bei Schweinen. *Skandinavische Zeitschrift für Herz-Kreislauf* . 2012; 46(3):183–188. DOI: 10.3109/14017431.2012.659676. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Giordano F. J. Sauerstoff, oxidativer Stress, Hypoxie und Herzinsuffizienz. *Das Journal für klinische Prüfung* . 2005; 115(3):500–508. DOI: 10.1172/JCI200524408. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Alvarez M. C., Caldiz C., Fantinelli J. C., Garcarena C. D., Konsole G. M. Ist die kardiale Hypertrophie bei spontan hypertensiven Ratten die Ursache oder die Folge von oxidativem Stress? *Hypertonie-Forschung* . 2008; 31(7):1465–1476. DOI: 10.1291/hypres.31.1465. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Li L., Yi-Ming W., Li Z. Z., et al. Lokale RAS und Entzündungsfaktoren sind an der kardiovaskulären Hypertrophie bei spontan hypertensiven Ratten beteiligt. *Pharmakologische Forschung* . 2008; 58(3-4):196–201. DOI: 10.1016/j.phrs.2008.06.009. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Zheng H., Yu Y. S. Chronische Behandlung mit wasserstoffreicher Kochsalzlösung schwächt die vaskuläre Dysfunktion bei spontanen hypertensiven Ratten ab. *Biochemische Pharmakologie* . 2012; 83(9):1269–1277. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.01.031. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Kong P., Christia P., Frangogiannis N. G. Die Pathogenese der Herzfibrose. *Zelluläre und molekulare Lebenswissenschaften* . 2014; 71(4):549–574. DOI: 10.1007/S00018-013-1349-6. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Chi J., Li Z., Hong X., et al. Die Inhalation von Wasserstoff schwächt das Fortschreiten der chronischen Herzinsuffizienz durch Unterdrückung von oxidativem Stress und P53 im Zusammenhang mit dem Apoptoseweg bei Ratten ab. *Grenzen der Physiologie* . 2018; 9:S. 1026. DOI: 10.3389/fphys.2018.01026. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Shibata A., Sugano Y., Shimouchi A., et al. Abnahme des ausgeatmeten Wasserstoffs als Marker für kongestive Herzinsuffizienz. *Offenes Herz* . 2018; 5(2, Artikel E000814) DOI: 10.1136/openhrt-2018-000814. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Gibbons G. H., Dzau V. J. Das aufkommende Konzept des vaskulären Umbaus. *Das New England Journal of Medicine* . 1994; 330(20):1431–1438. DOI: 10.1056/NEJM199405193302008. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Katusic Z. S., Austin S. A. Endotheliales Stickstoffmonoxid: Beschützer eines gesunden Geistes. *Europäisches Herzjournal* . 2014; 35(14):888–894. DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHT544. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Cahill-Smith S., Li J. M. Oxidativer Stress, Redoxsignalisierung und endotheliale Dysfunktion bei altersbedingten neurodegenerativen Erkrankungen: eine Rolle der NADPH-Oxidase 2. *Britisches Journal für klinische Pharmakologie* . 2014; 78(3):441–453. DOI: 10.1111/BCP.12357. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Song G., Li M., Sang H., et al. Wasserstoffreiches Wasser senkt den LDL-Cholesterinspiegel im Serum und verbessert die HDL-Funktion bei Patienten mit potenziellem metabolischem Syndrom. *Zeitschrift für Lipidforschung* . 2013; 54(7):1884–1893. DOI: 10.1194/JLR.M036640. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Song G., Lin Q., Zhao H., et al. Wasserstoff aktiviert den ATP-bindenden Kassettentransporter A1-abhängigen Efflux ex vivo und verbessert die Funktion von High-Density-Lipoproteinen bei Patienten mit Hypercholesterinämie: eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie. *Das Journal für klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* . 2015; 100(7):2724–2733. DOI: 10.1210/JC.2015-1321. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Ohsawa I., Nishimaki K., Yamagata K., Ishikawa M., Ohta S. Der Verzehr von Wasserstoffwasser verhindert Atherosklerose bei Apolipoprotein E-Knockout-Mäusen. *Biochemische und biophysikalische*

- Forschungskommunikation . 2008; 377(4):1195–1198. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.156. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
162. Barnes, P. J. Lungenkrankheiten und Altern. Subzelluläre Biochemie . 2019; 91:45–74. DOI: 10.1007/978-981-13-3681-2_3. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
163. Brandsma C. A., de Vries M., Costa R., Woldhuis R. R., Königshoff M., Timens W. Lungenalterung und COPD: Spielt das Altern eine Rolle bei der abnormalen Gewebereparatur? Europäischer Atemwegsbericht . 2017; 26(146, Artikel 170073) DOI: 10.1183/16000617.0073-2017. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
164. Liu S. L., Liu K., Sun Q., Liu W. W., Tao H. Y., Sun X. J. Die Wasserstofftherapie kann eine neuartige und wirksame Behandlung für COPD sein. Grenzen der Pharmakologie . 2011; 14:S. 19. DOI: 10.3389/FPHAR.2011.00019. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
165. Osborn-Heaford H. L., Murthy S., Gu L., et al. Ausrichtung auf den Isoprenoid-Signalweg zur Aufhebung des Fortschreitens der Lungenfibrose. Biologie und Medizin der freien Radikale . 2015; 86:47–56. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.04.031. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
166. He C., Murthy S., McCormick M. L., Spitz D. R., Ryan A. J., Carter A. B. Mitochondriale Cu,Zn-Superoxid-Dismutase vermittelt Lungenfibrose durch Erhöhung der H₂O₂-Generation*. Die Zeitschrift für Biologische Chemie . 2011; 286(17):15597–15607. DOI: 10.1074/JBC. M110.187377. [\[DOI\]](#) [\[PMC kostenloser Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
167. Murthy S., Adamcakova-Dodd A., Perry S. S., et al. Die Modulation reaktiver Sauerstoffspezies durch Rac1 oder Katalase verhindert asbestinduzierte Lungenfibrose. Amerikanische Zeitschrift für Physiologie. Zelluläre und molekulare Physiologie der Lunge . 2009; 297(5):L846–L855. DOI: 10.1152/AJPLUNG.90590.2008. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
168. Chen X., Liu Q., Wang D., et al. Schützende Wirkungen von wasserstoffreicher Kochsalzlösung bei Ratten mit Rauchinhalationsverletzungen. Oxidative Medizin und zelluläre Langlebigkeit . 2015;2015:106838. DOI: 10.1155/2015/106836. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
169. Lu W., Li D., Hu J., et al. Die Inhalation von Wasserstoffgas schützt bei Mäusen vor der durch Zigarettenrauch induzierten COPD-Entwicklung. Zeitschrift für Thoraxerkrankungen . 2018; 10(6):3232–3243. DOI: 10.21037/JTD.2018.05.93. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
170. Liu X., Ma C., Wang X., et al. Die gleichzeitige Verabreichung von Wasserstoff verlangsamt die Entwicklung einer COPD-ähnlichen Lungenerkrankung in einem durch Zigarettenrauch induzierten Rattenmodell. Internationale Zeitschrift für chronisch obstruktive Lungenerkrankung . 2017; Band 12:1309–1324. doi: 10.2147/COPD.S124547. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
171. Zheng Z. G., Sun W. Z., Hu J. Y., et al. Wasserstoff-/Sauerstofftherapie zur Behandlung einer akuten Verschlimmerung einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung: Ergebnisse einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Parallelgruppenstudie. Forschung der Atemwege . 2021; 22(1):p. 149. DOI: 10.1186/S12931-021-01740-W. [\[DOI\]](#) [\[PMC-freier Artikel\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
172. Gao L., Jiang D., Geng J., Dong R., Dai H. Die Wasserstoffinhalation schwächte die Bleomycin-induzierte Lungenfibrose ab, indem sie den transformierenden Wachstumsfaktor- β 1 und den relevanten oxidativen Stress und den Übergang von Epithel zu Mesenchym hemmte. Experimentelle Physiologie . 2019; 104(12):1942–1951. DOI: 10.1113/EP088028. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
173. Terasaki Y., Terasaki M., Kanazawa S., et al. Effect of H₂ treatment in a mouse model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Journal of Cellular and Molecular Medicine . 2019;23(10):7043–7053. doi: 10.1111/jcmm.14603. [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
174. Abdelhafiz A. H., Sinclair A. J. Diabetes, nutrition, and exercise. Clinics in Geriatric Medicine . 2015;31(3):439–451. doi: 10.1016/j.cger.2015.04.011. [\[DOI\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

175. Riobó S. P. Obesity and diabetes. *Nutrición Hospitalaria* . 2013;28(Suppl 5):138–143. doi: 10.3305/nh.2013.28.sup5.6929. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Kamimura N., Nishimaki K., Ohsawa I., Ohta S. Molekularer Wasserstoff verbessert Fettleibigkeit und Diabetes, indem er hepatisches FGF21 induziert und den Energiestoffwechsel bei db/db-Mäusen stimuliert. *Fettleibigkeit (Silver Spring)* . 2011; 19(7):1396–1403. DOI: 10.1038/oby.2011.6. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
177. Wang Q. J., Zha X. J., Kang Z. M., Xu M. J., Huang Q., Zou D. J. Therapeutische Wirkungen von wasserstoffgesättigter Kochsalzlösung auf das Diabetikermodell der Ratte und das insulinresistente Modell durch Verringerung des oxidativen Stresses. *Chinesische Fachzeitschrift* . 2012; 125(9):1633–1637. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
178. Tamasawa A., Mochizuki K., Hariya N., et al. Die Produktion von Wasserstoffgas ist mit einer reduzierten Interleukin-1 β -mRNA im peripheren Blut nach einer Einzeldosis Acarbose bei japanischen Typ-2-Diabetikern verbunden. *Europäische Zeitschrift für Pharmakologie* . 2015; 762:96–101. DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2015.04.051. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
179. Kudryavtseva A. V., Krasnov G. S., Dmitriev A. A., et al. Mitochondriale Dysfunktion und oxidativer Stress bei Alterung und Krebs. *Oncotarget* . 2016; 7(29):44879–44905. DOI: 10.18632/oncotarget.9821. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
180. Kawai D., Takaki A., Nakatsuka A., et al. Wasserstoffreiches Wasser verhindert das Fortschreiten der nichtalkoholischen Steatohepatitis und die damit einhergehende Hepatokarzinogenese bei Mäusen. *Hepatology* . 2012; 56(3):912–921. DOI: 10.1002/HEP.25782. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
181. Saitoh Y., Kawasaki N., Eguchi N., Ikeshima M. Die kombinierte Behandlung mit gelöstem Wasserstoffmolekül und Platin-Nanokolloid übt krebserregende/krebserregende Wirkungen aus, indem sie die Wasserstoffperoxidbildung und den Zelltod in der menschlichen Magenkrebszelllinie NUGC-4 erhöht. *Forschung zu freien Radikalen* . 2021; 55(3):211–220. DOI: 10.1080/10715762.2021.1902514. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
182. Runtuwene J., Amitani H., Amitani M., Asakawa A., Cheng K. C., Inui A. Wasserstoff-Wasser verstärkt die 5-Fluorouracil-induzierte Hemmung von Dickdarmkrebs. *PeerJ* . 2015; 3, Artikel E859 DOI: 10.7717/peerj.859. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Zhao P., Jin Z., Chen Q., et al. Lokale Erzeugung von Wasserstoff für eine verbesserte photothermische Therapie. *Nature Communications* . 2018; 9(1):p. 4241. DOI: 10.1038/S41467-018-06630-2. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
184. Chuai Y., Qian L., Sun X., Cai J. Molekularer Wasserstoff und Strahlenschutz. *Forschung zu freien Radikalen* . 2012; 46(9):1061–1067. DOI: 10.3109/10715762.2012.689429. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
185. Terasaki Y., Suzuki T., Tonaki K., et al. Molekularer Wasserstoff schwächt die Gefitinib-induzierte Verschlimmerung der durch Naphthalin hervorgerufenen akuten Lungenschädigung durch eine Verringerung von oxidativem Stress und Entzündungen ab. *Laboruntersuchung* . 2019; 99(6):793–806. DOI: 10.1038/S41374-019-0187-Z. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Gao Y., Yang H., Fan Y., Li L., Fang J., Yang W. Wasserstoffreiche Kochsalzlösung schwächt Herz- und Leberschäden im Doxorubicin-Rattenmodell ab, indem sie Entzündungen und Apoptose hemmt. *Mediatoren von Entzündungen* . 2016; 2016 doi: 10.1155/2016/1320365.1320365 [[DOI](#)] [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
187. Chen J. B., Kong X. F., Qian W., et al. Eine zweiwöchige Wasserstoffinhalation kann Patienten mit adaptivem und angeborenem Immunsystem mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs signifikant umkehren: eine selbstkontrollierte Studie. *Forschung zu medizinischen Gasen* . 2020; 10(4):149–154. DOI: 10.4103/2045-9912.304221. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

188. Chen J. B., Kong X. F., Mu F., Lu T. Y., Lu Y. Y., Xu K. C. Die Wasserstofftherapie kann verwendet werden, um das Fortschreiten des Tumors zu kontrollieren und die unerwünschten Ereignisse von Medikamenten bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs zu lindern. *Forschung zu medizinischen Gasen* . 2020; 10(2):75–80. DOI: 10.4103/2045-9912.285560. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
189. Akagi J., Baba H. Wasserstoffgas stellt erschöpfte CD8+ T-Zellen bei Patienten mit fortgeschrittenem Darmkrebs wieder her, um die Prognose zu verbessern. *Onkologische Berichte* . 2019; 41(1):301–311. DOI: 10.3892/OR.2018.6841. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
190. Yang M., Dong Y., He Q., et al. Wasserstoff: eine neuartige Option in der Behandlung menschlicher Krankheiten. *Oxidative Medizin und zelluläre Langlebigkeit* . 2020; 2020 doi: 10.1155/2020/8384742.8384742 [[DOI](#)] [[PMC kostenloser Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
191. Korovila I., Hugo M., Castro J. P., et al. Proteostase, oxidativer Stress und Alterung. *Redox-Biologie* . 2017; 13:550–567. DOI: 10.1016/j.redox.2017.07.008. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
192. Ludin A., Gur-Cohen S., Golan K., et al. Reaktive Sauerstoffspezies regulieren die Selbsterneuerung, Migration und Entwicklung hämatopoetischer Stammzellen sowie ihre Mikroumgebung im Knochenmark. *Antioxidantien und Redox-Signale* . 2014; 21(11):1605–1619. DOI: 10.1089/ars.2014.5941. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
193. Rijo-Ferreira F., Takahashi J. S. Genomik der zirkadianen Rhythmen bei Gesundheit und Krankheit. *Genom-Medizin* . 2019; 11 (1) :p. 82. DOI: 10.1186/S13073-019-0704-0. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
194. Gyöngyösi N., Káldi K. Verbindungen zwischen der Homöostase der reaktiven Sauerstoffspezies und dem zirkadianen Rhythmus in *Neurospora crassa*. *Antioxidantien und Redox-Signale* . 2014; 20(18):3007–3023. DOI: 10.1089/ars.2013.5558. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
195. Wilking M., Ndiaye M., Mukhtar H., Ahmad N. Zirkadiane Rhythmusverbindungen zu oxidativem Stress: Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit. *Antioxidantien und Redox-Signale* . 2013; 19(2):192–208. DOI: 10.1089/ars.2012.4889. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
196. Zhang L., Tew K. D. Reduktiver Stress bei Krebs. *Fortschritte in der Krebsforschung* . 2021; 152:383–413. DOI: 10.1016/bs.acr.2021.03.009. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
197. Pérez-Torres I., Guarner-Lans V., Rubio-Ruiz M. E. Reduktiver Stress bei entzündungsassoziierten Erkrankungen und die prooxidative Wirkung von Antioxidantien. *Internationale Zeitschrift für Molekulare Wissenschaften* . 2017; 18(10):p. 2098. DOI: 10.3390/IJMS18102098. [[DOI](#)] [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]