

## Capabilities of hydrogen Molecules for use in the prevention and treatment in noise induced hearing loss

Abdollah Moossavi<sup>1</sup>, Fereshte Bagheri<sup>2\*</sup>, Hamid Ramezani Farkhani<sup>3</sup>

1. Surgeon and ENT, Associate Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Phd student of Audiology, Faculty of Rehabilitation, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran  
(Corresponding Author) f-bagheri@razi.tums.ac.ir
3. Bs of Audiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article received on: 2013.6.25

Article accepted on: 2013.10.31

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Acute oxidative stress directly contributes to tissue injury. Hydrogen molecule with the rapid penetration is able to penetrate the biomembranes and diffuse into the cytosol. Moreover, H<sub>2</sub> passes through the blood brain barrier, although most antioxidant compounds cannot; this is also an advantage of H<sub>2</sub>. The aim of this article was to review the literature regarding the effect of hydrogen molecule on auditory system.

**Material & Methods:** We searched Medline, Google Scholar, PubMed and SID search engines with the "antioxidant" and "hydrogen" keywords and read textbooks about this subject between 1973 and 2012.

**Conclusion:** Hydrogen molecule as an antioxidant potentially has numerous benefits including rapid diffusion into tissues and cells. Also it is mild enough neither to disturb metabolic redox reactions nor to affect reactive oxygen species that function in cell signaling and the action mechanism of hydrogen molecule is performed via decrease of the enzymes involved in apoptosis and inflammation.

**Keywords:** Oxidative stress, antioxidant, free Radical, Blood brain barrier, Hydrogen molecule

**Cite this article as:** Abdollah Moossavi, Fereshte Bagheri, Hamid Ramezani Farkhani. Capabilities of hydrogen Molecules for use in the prevention and treatment in noise induced hearing loss. J Rehab Med 2014; 2(4): 55-66.

## توانمندی مولکول هیدروژن در کاربردهای پیشگیری و درمانی در کم شنوایی ناشی از نویز

عبدالله موسوی<sup>۱</sup>، فرشته باقری<sup>۲\*</sup>، حمیرا رضانی فرخانی<sup>۳</sup>

۱. جراح و متخصص گوش و حلق و بینی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. دانشجوی دکترای تخصصی شنوایی شناسی، دانشکده توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳. کارشناس شنوایی شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

#### مقدمه و اهداف

استرس اکسیداتیو حاد بطور مستقیم منجر به ضایعه جدی در بافت ها می شود. علی رغم اهمیت کلینیکی ضایعه اکسیداسیون، آنتی اکسیدان ها (مواد ضد اکسیداسیون) دارای موفقیت درمانی محدودی هستند. مولکول هیدروژن با قابلیت نفوذ گازی و سریع خود قادر به نفوذ به درون غشاهای زیستی و انتشار به درون سیتوپلاسم می باشد. علاوه بر این هیدروژن می تواند از طریق سد خونی مغز که مانعی برای عبور بسیاری از آنتی اکسیدان ها است، عبور کند و این مزیت مولکول هیدروژن، ضرورت انجام این مطالعه را روشن می سازد. هدف از مطالعه حاضر بررسی نتایج پژوهش های انجام شده پیرامون مولکول هیدروژن به عنوان یک آنتی اکسیدان "جدید" بود.

#### مواد و روش ها

در این مقاله پژوهش هایی که به بررسی مولکول هیدروژن و تأثیر آن بر سیستم شنوایی پرداخته بودند، مرور شد. این مطالعات با کلید واژه های رادیکال آزاد و مولکول هیدروژن از بانک های اطلاعاتی PubMed، Google Scholar، Medline و SID از سال ۱۹۷۳ تا ۲۰۱۲ استخراج شدند.

#### نتیجه گیری

مولکول هیدروژن به عنوان یک آنتی اکسیدان دارای فواید بالقوه بسیار زیاد از جمله انتشار سریع به درون بافت ها و سلول ها است و همچنین مولکول هیدروژن هیچ کدام از واکنش های متابولیک اکسیداسیون و احیا و رادیکال های آزاد موثر در سیگنالینگ سلول را تحت تأثیر قرار نمی دهد و مکانیسم اثر خود را از طریق کاهش آنزیم های درگیر در روند آپوپتوزیس و التهاب اعمال می کند.

#### واژگان کلیدی

استرس اکسیداتیو، آنتی اکسیدان، رادیکال آزاد، سد خونی مغز، مولکول هیدروژن

\* دریافت مقاله ۱۳۹۲/۴/۱۶ پذیرش مقاله ۱۳۹۲/۷/۲۵ \*

نویسنده مسئول: تهران، میرداماد، میدان مادر، خیابان شاه نظری، دانشکده توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی ایران  
تلفن همراه: ۰۹۱۳۱۹۸۷۶۳۶

پست الکترونیکی: f-bagheri@razi.tums.ac.ir

## مقدمه

رادیکالهای آزاد (Free radicals) مواد فعالی هستند که در نتیجه عوامل فراوان از جمله مصرف سیگار، آلودگی هوا و یا شکسته شدن ناقص چربی و یا پروتئین در بدن تولید میشوند. رادیکالهای آزاد حاوی اکسیژن که تحت عنوان گونه های واکنشگر اکسیژن Radical Oxygen (Species: ROS) نامیده می شوند، مهمترین رادیکالهای آزاد بیولوژیک هستند. پراکسید سوپراکسیدها (Peroxide Superoxide) که از اکسیژن تشکیل می شوند از انواع رادیکالهای آزاد هستند. رادیکالهای آزاد می توانند به چربیهای بدن حمله کنند، غشاء سلولی را پاره کنند و یا مواد سمی را به بافتهای اطراف خود انتشار دهند. این تخریب های غیر قابل جبران منجر به تغییر عملکرد سلول و یا مرگ سلول می شود [۲۹].

گونه های نیتروژن و اکسیژن واکنشگر شامل رادیکالهای آزاد، در بدن انسان تحت هر دو شرایط سلامتی و بیماری تولید می شوند. در حالت سلامتی، میزان آنها ممکن است در نتیجه ساز و کارهایی منظم، انواع سیگنال های داخل سلولی و یا عوامل باکتریایی، افزایش یابد. تولید آنها بطور هنجار توسط دفاع آنتی اکسیدانکنترل می شود که شامل آنزیمهای داخل سلولی برای مثال، گلوکوتایونپراکسیداز ( Peroxidase Glutathione) ، سوپراکسید دسموتاز (Superoxide Desmutase) و ترکیبات با جرم مولکولی پائین از قبیل ویتامین E یا اسید اسکوربیک (ascorbic acid) است [۳].

پراکسیداسیون لیپیدها منجر به استرس اکسیداتیو (Oxidative stress) سلول می شود. پراکسیداسیون لیپید به معنای اضافه شدن اکسیژن به اسیدهای چرب غیر اشباع به منظور شکل گیری پراکسیدهای هیدروژن می باشد. اکسیداسیون فسفولیپیدهای غشاء پلاسمایی همچنین درون غشاهای اندامک های داخلی از جمله میتوکندری، منجر به تغییرات بیوفیزیکی می شود که در نهایت عملکرد غشاء و اندامک را تخریب می کند [۲].

در طی دهه های گذشته رشد سریع دانش نسبت به مولکول های گازی شامل اکسید نیتریک (Nitric oxide: NO) ، مونواکسید کربن (Carbon monoxide: CO) و سولفید هیدروژن (Hydrogen sulfide: H<sub>2</sub>S) مشخص کرده است که این گاز ها نقش مهمی در سیستم های زیستی ایفا می کنند. علاوه بر این از زمانیکه مقاله گروه Shigeo Ohtas در مجله Nature Medicine منتشر شد و در آن توانمندی گاز هیدروژن (H<sub>2</sub>) به عنوان یک گاز درمانی برای بیماری هایی شامل انفارکتوس مغزی مطرح گردید که استرس اکسیداتیو در ایجاد آنها نقش دارند ، تحقیقات اساسی و بالینی در مورد هیدروژن در اولویت قرار گرفت [۴]. مطالعه حاضر با هدف بررسی نتایج پژوهش های انجام شده درباره نقش حفاظتی مولکول هیدروژن در برابر تأثیرات تخریبی رادیکال های آزاد در حوزه شنوایی مرور و جمع بندی شد.

## مواد و روش ها

در این مطالعه مقالاتی که از سال ۱۹۷۳ تا ۲۰۱۲ درباره نقش آنتی اکسیدانی مولکول هیدروژن منتشر شده است بررسی شد. مقالات با کلید واژه های antioxidant hydrogen به صورت ترکیبی از بانک های اطلاعاتی PubMed، Google Scholar، Medline و SID استخراج و پس از بررسی و مرتبط بودن با موضوع در این مقاله استفاده شد. رادیکال های آزاد به روش های زیر منجر به آسیب سلول می شوند:

- پراکسیداسیون چربی در غشاهای پیوندهای دوگانه لیپیدهای غیر اشباع چند گانه موجود در غشاء نسبت به حمله رادیکالهای آزاد ناشی از اکسیژن حساس می باشند. واکنش های لیپید- رادیکال منجر به تشکیل پراکسیدها می شوند، که خود اینها ناپایدار و واکنشگر هستند.
- قطعه قطعه شدن اسید دئوکسی ریبونوکلیئیک (Deoxyribonucleic acid: DNA) : واکنش های رادیکال آزاد با تیمین (Timin) موجود در DNA هسته ای و میتوکندریال ایجاد DNA تک رشته ای می کند. این آسیب DNA هم دراز بین بردن سلول و هم در تغییر شکل بدخیم سلولها دخیل است.
- اتصال عرضی پروتئینها: رادیکالهای آزاد، اتصال عرضی پروتئین ها را بواسطه سولفیدریل (Sulfhydryl) تسهیل می کنند و موجب افزایش میزان تجزیه پروتئین ها یا از دست رفتن فعالیت آنزیمی می شوند. واکنش های رادیکال آزاد همچنین ممکن است مستقیماً باعث قطعه قطعه شدن پلی پپتید شوند.
- قرار گیری در معرض ROS می تواند منجر به آپوپتوزیس (Apoptosis) و افزایش سطح کلسیم داخل سلولی شود.
- رادیکالهای آزاد همچنین قادر به وارد کردن ضایعه به دستگاه انتقال الکترون میتوکندری است، بنابراین تولید آدنوزین تری فسفات (Adenosine triphosphate: ATP) سلولی را محدود می کند و تولید رادیکالهای آزاد را افزایش میدهد [۳۵].

## نویز به عنوان عاملی استرس زا برای حلزون و ایجادکننده رادیکال آزاد

حلزون بطور عادی دارای فعالیت متابولیک زیادی است. سلولهای موئی خارجی (Outer Hair Cells: OHC) بدلیل اینکه بطور هماهنگ با نوسان غشاء پایه کشیده و منقبض می شوند، احتیاج به سطوح بالای انرژی دارند. استریاواسکولاریس (Striavascularis) دیگر نیازمند اصلی انرژی است که بطور پیوسته یونهای  $K^+$  را بیرون می راند تا تعادل یونی و پلاریته آندولنف، حفظ شود. این نیاز بالا به انرژی توسط اجتماع بزرگ میتوکندری در سلولهای موئی خارجی و سلولهای حاشیه ای، میانی و قاعده ای استریا واسکولاریس تأمین می شود [۶].

در شرایط هنجار، ۹۸ درصد اکسیژن توسط میتوکندری به منظور تولید ATP مصرف می شود و ۲-۱ درصد از اکسیژن باقیمانده به آنیون سوپر اکسید ( $O_2^-$  superoxide anion). به معنای تک الکترون آزاد از مشخصه های رادیکال آزاد است) و پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$  Hydrogen peroxide) تبدیل می شود. زنجیره انتقال الکترون که به عنوان بخشی از تنفس هوازی در میتوکندری رخ می دهد، منبع اصلی سوپراکسید است. به عبارت دیگر هنگام انتقال الکترون ها از یک حامل به حامل دیگر، سوپراکسید به عنوان یک مولکول میانجی شکل می گیرد و در میتوکندری با عملکرد هنجار با تبدیل به مولکول اکسیژن ( $O_2$ )، دی اکسید کربن ( $CO_2$  Carbon dioxide) و آب ( $H_2O$ ) به سرعت خنثی می شود. هنگامی که میتوکندری در نتیجه مواجهه با نویز بالا، برای مقابله با افزایش نیازهای سلولی به انرژی (برای مثال نیاز بیشتر OHC ها به انرژی) از اکسیژن های بیشتر و بیشتری استفاده می کند، سوپراکسید بیشتری هم تولید می گردد. در ضمن، این افزایش سوپراکسید، می تواند با واکنش بامولکول های دیگر، سطوح بالاتری از سایر ROS ها در حلزون تولید کند [۹،۸،۷].

در اواسط ۱۹۹۰ مطالعات متعددی ظهور و افزایش انواع اکسیژن و رادیکالهای آزاد واکنشگر سمی را در حین و بعد از قرارگیری در معرض نویز نشان دادند. در حقیقت حلزون در حین قرار گرفتن در معرض نویز پیوسته، دچار افزایش سوخت و ساز می شود و این افزایش متابولیسم منجر به تولید رادیکالهای آزاد می شود [۱۱،۱۰].

### آلاینده های شیمیایی به عنوان عامل مهم در تشدید تأثیرات نویز

مسأله آلودگی یکی از مهمترین و حادثترین مسائل ناشی از تمدن انسانی در جهان امروز به شمار می رود. محیط زیست کنونی انسان در اثر فعالیتهای آدمی همواره در معرض آلودگیهای مختلف قرار دارد. مسائل مربوط به سمیت زایی مواد محیطی برای گوش مثل فلزات، حلالها و خفکان آورها (Asphyxiants) گازهای غیر سمی جایگزین اکسیژن) و تعاملشان با نویز جزو مسائلی است که به تازگی توجه محققان را به خود معطوف داشته و قرار گیری در معرض حلالها به عنوان عاملی برای ایجاد و گسترش آسیب شنوایی در نظر گرفته شده است [۱۳،۱۲].

دود سیگار با دارا بودن غلظت بالایی از رادیکال های آزاد و دیگر اکسیدان ها و قابلیت شان در واکنش با اکسیژن و تولید  $H_2O_2$ ،  $O_2^-$  و رادیکال هیدروکسیل از جمله مواد استرس زای گوش به حساب می آید. مطالعات بر روی انسان های در معرض مواد شیمیایی در محل کار و مطالعات به عمل آمده بر روی حیوانات در معرض مواد شیمیایی در آزمایشگاه ها حاکی از اثر افزایشی و همزمان سمیت زای شنوایی نویز و عوامل شیمیایی مانند حلالهای آلی، داروهای اتوتوکسیک، فلزات سنگین و مونواکسید کربن می باشد به گونه ای که عوامل شیمیایی به دلیل فراوانی شان به عنوان سمی بالقوه در محیط های کاری شناخته شده اند. این گونه مشاهدات بیانگر مفاهیم مهمی در حیطه صنعت می باشد [۱۶،۱۵،۱۴].

ساز و کار متابولیک ارائه شده برای توضیح اثر تشدید کنندگی این آلاینده های شیمیایی بر تأثیرات نویز شامل موارد زیر است:

(۱) تخلیه متابولیک سوکسینات دهیدروژناز، آنزیمهای سیکل کربس در سلولهای حسی بویژه سلولهای موئی خارجی و سلولهای حاشیه ای استریا واسکولاریس، (۲) سمیت تحریکی، مربوط به افزایش تراکم گلوتامات خارج سلولی و افزایش هجوم کلسیم که در حلزون، نورونهای اوران عصب شنوایی را بطور ویژه درگیر می کند و (۳) اکسیداسیون ساختارهای عصبی ناشی از تولید رادیکالهای آزاد و کمبود اکسیژن در حلزون [۲۱].

[۱۷]

مطالعات مختلفی به بررسی این اثر افزایشی پرداخته اند. نتایج آنها نشان داده است که سطح رادیکال های آزاد اکسیژن در حلزون گوش حیوانات در معرض همزمان صدا و مونواکسید کربن، بطور معنی داری بیشتر از میزان آن در حیواناتی است که تنها در معرض صدا قرار داشته اند [۱۸،۱۷].

اگر سلول های حلزون در اثر مواجهه با نویز آسیب ببینند، مرگ سلولی از نوع نکروزیس (Necrosis) و نیز آپوپتوزیس ایجاد می گردد [۱۱].

### نکروزیس

نکروزیس به عنوان واقعه غیر فعال مرگ سلول است که توسط تشکیل واکوئل در سیتوپلاسم، تورم میتوکندری، بسط ریتیکولوم آندوپلاسمیک، ضایعات سلولی و از هم گسیختگی یا کاهش تمامیت غشاء سلول مشخص می شود. نکروزیس معمولاً در نتیجه استرس شدید سلول و یا ضایعه ایجاد شده توسط روشهای مکانیکی، کمبود ذخیره غذایی یا خونی و یا مویرگی و یا قرار گیری در معرض ارگانیسیم های سمی ویژه و مواد شیمیایی ایجاد می گردد [۲۴،۲۳،۲۲].

یک نمونه از نکروزیس قرار گرفتن در معرض نویز سطح بالا است (حداقل ۱۳۰dB SPL) که باعث

تخریب مستقیم مکانیکی سلول های مویی حسی و سلولهای حمایت کننده در اندام کورتی می شود و بیشترین احتمال از هم گسیختگی غشاء سلول وجود دارد. سلولهای مویی خارجی با هسته متورم ناشی از نکروریزیس می میرند.  $Ca^{++}$  و آب به درون سلول نفوذ می کنند و حجم سلول را افزایش می دهند و در نهایت سلول از هم گسیخته می شود و محتویات خود را به اطراف منتشر می کند. محتویات سلولی در دسترس  $H_2O_2$  قرار می گیرند و ایجاد رادیکال هیدروکسیل ( $OH^{\bullet}$ hydroxyl radical) بسیار سمی و واکنشگر می کنند [۲۵].

### آپوپتوزیس

آپوپتوزیس (به معنای کاهش اندازه و افتندریجی) فرآیندی نسبتاً متمایز و مهم در مرگ سلولی است که باید آن را از نکروزیس افتراق داد، اگرچه برخی از ویژگی های این دو حالت مشابه هستند. آپوپتوزیس، روندی فعال است و غشاء سلول و میتوکندری عملکردشان را ادامه می دهند. در موجودهنجار، آپوپتوزیس ساز و کار بسیار مفیدی برای رهایی جسم از سلولهای ناخواسته است. پدیده آپوپتوزیس، مرگ سلول را در جهت جلوگیری از وارد آمدن ضایعه به سلولهای زنده مجاور، کنترل می کند. آپوپتوزیس توسط خانواده ای از آنزیمها با عنوان کاسپاز تنظیم می شود. مرگ سلولی ناشی از آپوپتوزیس از اندامک های سلولی مثل میتوکندری، هسته ها و یا غشاء سلولی آغاز می شود. کاسپاز ۸ - Caspase8)، آنزیم آغازگر مرگ سلول از غشاء سلولی می باشد، کاسپاز ۹ - توسط مرگ سلولی در میتوکندری تولید می شود و کاسپاز ۳ کاسپاز اجرا کننده ای است که با مراحل نهایی آپوپتوزیس می شوند. آپوپتوزیس نهفتگی کوتاهی دارد [۲۶،۲۴].

### حفاظت شنوایی

با توجه به اینکه معضل آلاینده های صوتی و شیمیایی تبدیل به یک بحران جهانی شده است، اندیشمندان و متخصصان مختلف بدنال راهکار هایی می باشند که ضمن استفاده از تکنولوژی اثرات زیان بار آن را کاهش دهند. در این راستا برنامه های متعددی تحت عنوان برنامه های حفاظت شنوایی ارائه گردیده است. این مجموعه برنامه ها به ترتیب اولویت شامل موارد کنترل آلاینده در منبع، کنترل در محیط انتشار، کنترل در سطح انسانی و کنترل به وسیله راهکار های بیولوژیک می باشد [۲۷].

سه روش اول در حفاظت و پیشگیری از کم شنوایی ناشی از نویز (Noise Induce Hearing Loss: NIHL)، یعنی دوری از محیط شلوغ و پر صدا مرسوم ترند و اغلب مستلزم صرف هزینه های زیاد و تکنولوژی پیشرفته هستند و در بسیاری از موارد توسط عواملی از قبیل تسهیلات ناکافی، محدودیتهای اقتصادی و حتی عوامل فرهنگی و اجتماعی محدود می شوند و روش ساده انتهایی که همان استفاده از محافظ های شنوایی یعنی ماف و پلاگ (Maf and Plug) با حداکثر کاهندگی تا حدود ۳۰-۲۵ دسی بل از سطح صدا است و در برخی موارد جوابگوی سطح شدت صدای محیط نیست و از جهت دیگر کارگران به ندرت و یا بطور نا منظم از این وسایل استفاده می کنند که می تواند به دلیل عدم آگاهی آنها نسبت به حفاظت شنوایی یا بواسطه ناراحتی از پوشیدن آنها باشد [۲۸،۲۷].

به خاطر همه دلایل بالا، روشهای ذکر شده برای پیشگیری از NIHL به اندازه کافی مؤثر نیستند. به همین منظور روش دیگری تحت عنوان روش پیشگیری بیولوژیک نیز وجود دارد که خود شامل مجموعه های مختلفی از جمله: (۱) آنتی اکسیدانها (۲) عوامل عصبگرا (Factors Neurotrophic) (۳) داروهای افزایش دهنده جریان خون و (۴) مسدود کننده های مجاری کلسیم است که تحقیقات و مطالعات در زمینه کارایی هر یک از آنها برالگوهای حیوانی و انسانی در حال اجرا می باشد [۲۹].

### آنتی اکسیدان ها

آنتی اکسیدانها موادی هستند که قادرند با اثرات مضر فرایند فیزیولوژیک اکسیداسیون در بافت ها مقابله کنند. در حقیقت آنتی اکسیدانها مولکول هایی هستند که رادیکال های آزاد را شناسایی و آنها را به مولکولهای خنثی یا کم خطر تر تبدیل می کنند. مجموعه ای از آزمایشها نشان داده اند که افزایش در ذخیره آنتی اکسیدان حلزون می تواند از ضایعه سلول موئی و کاهش شنوایی بطور اساسی جلوگیری کند [۳۱،۳۰]. سطح آنتی اکسیدان داخل حلزون به دو روش می تواند افزایش یابد:

- ۱) بطور درونزا (Endogenously) با استفاده از موقعیتهای صوتی: یکی از راهکارهایی که برای کاهش اثرات صدای آزارنده به کار می رود، روشی به نام آماده سازی صوتی (Conditioning) است. در این روش محرک اکوستیک بی خطر، مداوم، کم شدت یا با شدت متوسط، قبل از برخورد صدای شدید ارائه می شود و مقاومت گوش را در برابر برخورد شدید با صداهای بعدی افزایش می دهد [۳۲].
- ۲) دوم از طریق کاربرد مولکولهای آنتی اکسیدان یا روش برونزا (Exogenously)، بطور مستقیم به درون حلزون یا بطور سیستماتیک به داخل بدن [۳۳].

### فرایند عملکرد آنتی اکسیدان

شکستن زنجیره: زمانی که یک رادیکال آزاد، الکترونی را جذب می کند یا از دست می دهد، رادیکال دوم تشکیل می شود. سپس این مولکول همین کار را با مولکول سوم انجام می دهد، این روند تا زمانی که زنجیره به پایان راه برسد؛ ادامه می یابد که طی آن یا رادیکال بوسیله یک

آنتی اکسیدان شکننده زنجیره مانند بتا کاروتن (Beta Carotene) یا ویتامین های C, E تثبیت میشود، یا براحتی به یک محصول بی ضرر تبدیل می شود [۳۴،۳۳].

دسته ای از آنتی اکسیدان ها به صورت آنزیم در بدن وجود دارد که با رادیکال های آزاد و گونه های واکنشگر اکسیژن واکنش می دهند و آنها را خنثی می کنند. این آنزیم ها ساز و کارهای دفاعی درونزاد بدن را برای کمک به حفاظت و پیشگیری در مقابل رادیکال های آزاد شکل می دهند و شامل سوپر اکسید دسموتاز، گلووتاتیون پراکسیداز، گلووتاتیون ردوکتاز (Glutathione reductase) و کاتالاز (Catalases) می باشند. آنزیم سوپر اکسید دسموتاز رادیکال آزاد آنیون سوپر اکسید را به اکسیژن و پراکسید هیدروژن کاتالیز می کند. این آنزیم تقریباً در همه سلول های هوایی و مایعات خارج سلولی وجود دارد. آنزیم کاتالاز با پراکسید هیدروژن واکنش می دهد و تولید اکسیژن و آب می کند. آنزیم گلووتاتیون که نوعی آنتی اکسیدان مهم قابل حل در آب است، می تواند بطور مستقیم مانع پراکسیداسیون چربی شود [۳۵،۱]. آنتی اکسیدان های غیر آنزیمی شامل بتا کاروتن و ویتامین های E, C موجود در بدن از طریق منابع غذایی مثل سبزیجات و میوه جات تامین می شوند [۳۸،۳۷،۳۶]. تحقیقات نشان داده اند که گلووتاتیون و ویتامین C بطور برهم کنشی برای خنثی کردن رادیکال آزاد عمل می کنند [۳۷]. ویتامین E مهمترین آنتی اکسیدان محلول در چربی است که منجر به از بین بردن رادیکال پراکسید می شود، به ویژه از اسید های چرب غیر اشباع و فسفولیپید موجود در غشاهای سلول و از پروتئین های پلازما محافظت می کند [۴۱،۴۰،۳۹]. مطالعات متعددی از عوامل آنتی اکسیدان غیر آنزیمی جهت کاهش افت شنوایی ناشی از صدا استفاده کرده اند. این مطالعات شامل موادی مثل ان استیل سیستئین (N-acetylcystein :NAC)، ویتامین E، ویتامین C، ویتامین A و آلفالیپوئیک اسید (alpha – lipoic acid) بوده اند که به تنهایی یا به صورت توأم با مواد دیگر و قبل از مواجهه حیوان با صدا مورد استفاده قرار گرفته اند. این دسته از مطالعات همگی بر روی حیوانات آزمایشگاهی (موش، موش صحرائی، خرگوش و خوکچه هندی) انجام شده و نتیجه همه آنها نشان می دهد که بکارگیری این مواد می تواند موجب کاهش افت شنوایی ناشی از صدا در این حیوانات گردد [۴۳،۴۲،۴۰]. از بین این مواد تنها NAC در یک مطالعه انسانی محدود مورد استفاده قرار گرفته است و در آن تاثیر این ماده بر کاهش شنوایی موقت بررسی شده است [۴۴]. در مطالعات بر روی حیوانات، نشان داده شده که استفاده از NAC و ویتامین E افت شنوایی ناشی از صدا را در فرکانس های ۲۰۰۰ تا ۴۰۰۰ هرتز به خوبی کاهش می دهد [۴۵]. عنصر منیزیوم نیز در کاهش افت شنوایی موقت و دائم موثر بوده است [۴۶]. مطالعاتی که از آنتی اکسیدان های آنزیمی جهت کاهش افت شنوایی ناشی از صدا استفاده کرده اند. در این مطالعات از گلووتاتیون پراکسیداز و سوپر اکسید دسموتاز استفاده گردیده است. این مطالعات نیز بر روی حیوانات انجام گرفته است و نشان می دهد که این مواد نیز در پیشگیری از افت شنوایی ناشی از صدا موثر بوده اند [۴۸،۴۷].

با توجه به مطالب ذکر شده مبنی بر اثرات آنتی اکسیدانها، همچنین اثر تخریبی رادیکالهای آزاد در مواجهه با صدا و مواد سمیت زای گوش، بهترین راه مقابله در برابر رادیکالهای آزاد استفاده از آنتی اکسیدان ها است. آنتی اکسیدان ها از اکسیده شدن مواد و تولید رادیکالهای آزاد در بدن، در حد بسیار زیادی جلوگیری می کنند به همین منظور در ادامه به یک آنتی اکسیدان با ارزش، یعنی مولکول هیدروژن و چگونگی و نحوه تأثیر آن پرداخته شده است.

### مولکول هیدروژن

H<sub>2</sub> به عنوان یک آنتی اکسیدان ملایم اما موثر شناخته شده است. هیدروژن فراوانترین عنصر در جهان است و تقریباً ۷۵ درصد از جرم جهان را تشکیل می دهد. هیدروژن در زمین به شکل تک اتمی وجود ندارد و در آب و اجزاء آلی و غیر آلی موجود است. گاز هیدروژن بی رنگ، بی بو، بی مزه، دو اتمی و به میزان زیادی قابل اشتعال است. اتمسفر زمین کمتر از ۱ واحد از میلیون (Parts Per Million: PPM) حاوی گاز هیدروژن است. هیدروژن با اکثر ترکیبات، از جمله گاز اکسیژن، در دمای اتاق واکنش نمی دهد. گاز هیدروژن تنها در دمای بالاتر از ۵۲۷ درجه سانتیگراد قابل اشتعال است و توسط یکسری واکنش های زنجیره ای سریع با اکسیژن تنها در محدوده انفجاری از حجم ( ۷۵ vol/vol – ۴ درصد) منفجر می شود. H<sub>2</sub> می تواند در آب تا ۰/۸ mm (۱/۶ ppm) تحت فشار اتمسفریک حل شود و این قابلیت را دارد که سریعاً از دیواره های شیشه ای و پلاستیکی به بیرون منتشر شود به همین دلیل از محفظه های آلومینیومی برای نگهداری از H<sub>2</sub> استفاده می کنند که همدت طولانی قادر به حفظ گاز هیدروژن هستند [۵۰،۴۹].

### خصوصیات مولکول هیدروژن

هیدروژن قادر به از بین بردن OH می باشد اما رادیکال های H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>، O<sub>2</sub><sup>-</sup> و اکسید نیتریک (Nitric Oxide:NO) را تحت تاثیر قرار نمی دهد. هیدروژن بصورت تحت فشار و یا فقط با عبور دادن آن بصورت جریان حباب هیدروژن از محیط کشت بکار گرفته شده است. محیط کشت با محیط کشت آغشته به O<sub>2</sub> به نسبت (H<sub>2</sub>: O<sub>2</sub>) 2 : 8 مخلوط می شود. غلظت اکسیژن، هیدروژن، و pH محیط توسط الکترودهای ویژه ای پایش می شود [۴۹]. هیدروژن سطح ثابت رادیکال NO درون سلول ها را کاهش نمی دهد اما بطور قابل ملاحظه ای

منجر به کاهش سطح رادیکال هیدروکسیل می شود که بوسیله کاهش در سیگنال (hydroxyphenyl fluorescein)HPF نوع شناساگر برای تشخیص رادیکال های آزاد ویژه از جمله رادیکال هیدروکسیل) تعیین می شود. نکته قابل توجه این است که هیدروژن سطح رادیکال هیدروکسیل را حتی در ناحیه هسته سلول کاهش می دهد. همچنین هیدروژن از کاهش پتانسیل غشاء میتوکندری جلوگیری می کند. این مسئله روشن می سازد که هیدروژن میتوکندری را از رادیکال هیدروکسیل حفاظت می کند. در طی این اثر حفاظتی، هیدروژن از کاهش سطح ATP سلولی میتوکندری پیشگیری می کند. حفاظت هیدروژن از میتوکندری و DNA هسته شواهدی فراهم می آورد که هیدروژن در اکثر غشاهای نفوذ می کند و به درون اندامک ها منتشر می شود. در نتیجه هیدروژن سلول های کشت داده شده را در مقابل استرس اکسیداتیو حفظ می کند [۵۱،۵۰،۴۹].

## خواص هیدروژن

### (۱) انتشار سریع

H<sub>2</sub> به عنوان یک آنتی اکسیدان بالقوه دارای خواص بسیاری است. با توجه به قابلیت فیزیکی اش قادر به نفوذ به درون غشاهای زیستی و انتشار به درون سیتوپلاسم می باشد. با توجه به اینکه زنجیره تنفسی میتوکندری منبع قابل ملاحظه ای از ROS است، ضایعه بیش از حد اکسیداسیون در اینجاسته ای اساسی محسوب می شود. علی رغم اهمیت ضایعه اکسیداسیون میتوکندری، آنتی اکسیدان ها از موفقیت درمانی محدودی برخوردار هستند، شاید به این خاطر که آنتی اکسیدان ها بطور انتخابی توسط میتوکندری برداشته نمی شوند. اما H<sub>2</sub> با قابلیت نفوذ گازی و سریع خود وقتی به هسته و میتوکندری می رسد بطور موثر به درون آنها نفوذ می کند و با حفاظت از میتوکندری و DNA هسته، اثرات پیشگیری در برابر بیماری هایی از جمله سرطان و همچنین در مقابل روند پیری اعمال می کند. علاوه بر این هیدروژن می تواند از طریق سد خونی مغز که مانعی برای عبور بسیاری از آنتی اکسیدان ها است، عبور کند و اثرات حفاظتی خود را در برابر رادیکال های آزاد در بافت مربوطه بر جای گذارد [۵۰،۴۹].

### (۲) عدم تاثیر بر روی ROS های بیولوژیک دیگر

هیدروژن بطور انتخابی منجر به کاهش رادیکال های OH، پراکسی نیتريت (peroxynitrite radical: ONOO<sup>-</sup>) ایجاد کننده cytotoxicity می شود بدون اینکه دیگر ROS ها را از قبیل H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NO<sup>2-</sup>، O<sup>2-</sup> را تحت تاثیر قرار دهد. بعید است که هیدروژن اکسیداسیون متابولیک واکنش های احياء را آشفته کند و یا ROS های درگیر در سیگنالینگ سلول را از بین ببرد. این خصوصیات هیدروژن در درمان پزشکی مفید است زیرا استفاده از هیدروژن نایستی عوارض ناخواسته جدی ایجاد کند [۴۹، ۵۰].

### (۳) نبود اثرات سمیحتی در غلظت های بالا

H<sub>2</sub> حتی در غلظت های بالا بدون اثر سمیت سلولی می باشد. بنابراین استانداردهای مطمئنی به منظور استنشاق گاز هیدروژن در غلظت بالا، مورد تایید قرار گرفته اند. راه های متعددی برای مصرف هیدروژن شامل استنشاق گاز هیدروژن، نوشیدن آب حاوی هیدروژن، گرفتن حمام گاز هیدروژن، تزریق سرم نمکی (Saline) غنی شده از هیدروژن، ریختن قطره های حاوی سرم نمکی غنی شده از هیدروژن در چشم و افزایش تولید هیدروژن روده ای با استفاده از باکتری وجود دارد. هیدروژن نه تنها اثرات ضد استرس اکسیداتیو نشان داده است بلکه همچنین دارای تاثیرات متعدد ضد التهاب و ضد آلرژی است. گروه Ohta نشان داد که سلول های کشت داده شده در یک محیط واسط غنی شده از هیدروژن بکمک فعالیت خنثی کنندگی هیدروژن، در مقابل استرس اکسیداتیو توسط رادیکال هیدروکسیل محافظت می شوند، هر چند شواهد اخیر بطور واضح نشان داده است که خصوصیت خنثی کنندگی تنها توضیح محتمل برای فواید بالقوه هیدروژن نیست. به عنوان مثال، میزان تجویز خوراکی هیدروژن ممکن است برای خنثی کردن رادیکال های هیدروکسیل کافی نباشد. علاوه بر این، احتمالاً زمان ماندگاری هیدروژن در بدن برای خنثی کردن میزان رادیکال هیدروکسیل اضافی که بطور مداوم در حال تولید است؛ بسیار کوتاه می باشد. گزارش های متعدد تاثیر هیدروژن روی تنظیم بیان ژن و فسفریلیشن پروتئین را نشان دادند هر چند نسخه برداری و کینازهای (Kinase) درگیر در عملکردهای هیدروژن هنوز مشخص نشده است. این مسئله که آیا تنظیمات بطور مستقیم توسط هیدروژن انجام می شود همچنان ناشناخته باقی مانده است. وسعت تاثیرات مستقل از میزان هیدروژن تجویز شده است [۵۱،۵۰،۴۹].

به نظر می رسد باکتریهای روده روزانه بیش از ۱ لیتر گاز هیدروژن تولید کند، در حالیکه میزان هیدروژن منشا گرفته از آب نوشیدنی هیدروژنی کمتر از ۵۰ ml است. با این وجود، هیدروژن اضافی در آب نوشیدنی غنی شده از هیدروژن بطور واضح موثر است [۴۹].

پژوهش های متعددی به بررسی نقش آنتی اکسیدانی مولکول هیدروژن پرداخته اند که تنها در دو مطالعه نقش درمانی و حفاظتی هیدروژن در کم شنوایی ناشی از نویز مورد بررسی قرار گرفته است که به ترتیب به توضیح آنها پرداخته شده است. در مطالعه Y. ZHOU و همکاران میزان تاثیر مولکول هیدروژن بعد از مواجهه با عامل مداخله گر ایجاد کننده کم شنوایی ناشی از نویز مورد بررسی قرار گرفته است، آنها به این

نتیجه رسیدند که محلول نمکی غنی شده از هیدروژن، کاهش شنوایی ناشی از نویز را در خوچه های هندی کاهش می دهد. گروهی که محلول غنی شده هیدروژن دریافت کرده بود در مقایسه با گروه های دیگر که در معرض نویز بودند ۷ روز بعد از دریافت محلول کاهش قابل ملاحظه ای در آستانه ABR، نشان داد. همچنین گروهی که محلول غنی شده هیدروژن دریافت کرده بود در مقایسه با دو گروه دیگر که در معرض نویز بودند ۷ روز بعد از دریافت محلول در اغلب فرکانس های آزمایشی افزایش قابل ملاحظه ای در میانگین DPOAE، نشان داد [۵۱].

! در مطالعه Ying Lina و همکاران میزان تاثیر مولکول هیدروژن قبل از مواجهه با عامل مداخله گر ایجاد کننده کم شنوایی ناشی از نویز مورد بررسی قرار گرفت، آنها برای بررسی تاثیر آب غنی شده از هیدروژن روی کاهش شنوایی موقت به خوچه های هندی ۱۴ روز قبل از قرارگیری در معرض ۱۱۵ dB SPL نویز اکتاو باند ۴ KHZ، آب غنی شده از هیدروژن دادند. گروه دریافت کننده آب هیدروژنه در مقایسه با گروه کنترل بعد از قرارگیری در معرض نویز تغییر کوچکتري در آستانه ABR نشان داد. در مقایسه با گروه کنترل، حیوانات دریافت کننده هیدروژن دامنه های بزرگتری از Distortion Product Otoacoustic Emission (DPOA): در حین دوره بهبود نشان دادند [۵۲].

با توجه به اینکه مسیر مرگ سلولی ناشی از نویز و دارو خیلی متفاوت نیست و مکانیسم عمل مولکول هیدروژن در هر دو مورد به تاثیرات آنتی آپوپتوزیس آن مربوط می شود در ادامه به تاثیرات درمانی مولکول هیدروژن در چند مطالعه دیگر پرداخته شده است.

Ohta و همکاران کاربرد موفقیت آمیز گاز هیدروژن در ضایعه هایپوکسی- ایسکمی مغز نوزاد موش صحرایی را در مجله Nature Medicine منتشر کردند. نتایج این مطالعه نشان داد که هیدروژن بطور قابل ملاحظه ای حجم انفارکتوس را، بویژه در گروهی که به مدت ۱۲۰ دقیقه هیدروژن ۲ درصد دریافت کرده بودند، کاهش می دهد. تاثیرات درمانی هیدروژن روی ضایعه هایپوکسی - ایسکمی مغز به نظر می رسد به فعالیت آنتی آپوپتوزیس مربوط باشد زیرا هیدروژن میزان بقای نوروها را افزایش می دهد و تعداد سلول های آپوپتوزیس شده و همچنین فعالیت کاسپاز ۳ و ۱۲ را کاهش می دهد [۵۳]. Takayuki Nakagaw و همکاران نقش درمانی هیدروژن را بر روی سلول های مویی شنوایی در مقابل رادیکال های آزاد مورد بررسی قرار دادند. بدین منظور اثر درمانی هیدروژن در مقابل اتوتوکسیته آنتی ماسین A مورد ارزیابی قرار گرفت. افزودن هیدروژن بطور شاخص منجر به افزایش بقای سلول های مویی داخلی (Inner Hair Cells: IHC) و OHC شد، تعداد قابل ملاحظه ای از سلول های مویی حتی در بالاترین دوز آنتی ماسین A باقی ماندند. اضافه کردن هیدروژن به محیط کشت منجر به کاهش در شدت سیگنال HPF و همچنین منجر به کاهش قابل ملاحظه ای در تولید HNE (hydroxynonenal) یک نوع شناساگر برای تشخیص سطح پراکسیداسیون لیپید) شد [۵۴]. JianmeiCaia و همکاران مشابه کار Ohta را انجام دادند و تاثیرات حفاظت عصبی هیدروژن در هایپوکسی ایسکمی موشهای صحرایی نوزاد را مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه تزریق هیدروژن بطور قابل ملاحظه ای تولید MDA (malondialdehyde) معیاری که برای اندازه گیری پراکسیداسیون لیپید از آن استفاده می شود) را در موشها بعد از ضایعه هایپوکسی - ایسکمی متوقف کرد و مشابه مطالعه Ohta فعالیت آنزیم کاسپاز - ۳ بعد از تزریق هیدروژن در کورتکس و هیپوکامپ (Hippocampus) بطور قابل ملاحظه ای متوقف شد [۵۵]. و در مطالعه ای دیگر به این نتیجه رسیدند که مصرف مولکول هیدروژن از استرس ایجاد کننده نقص در وظایف یادگیری وابسته به هیپوکامپ در حین محدودیت فیزیکی مزمن در موش جلوگیری می کند. نتایج نشان داد که استرس محدودیت مزمن منجر به افزایش استرس اکسیداتیو در مغز می شود اما مصرف آب هیدروژنه تجمع مارکرهای استرس اکسیداتیو را متوقف می کند. موشهایی که آب هیدروژنه مصرف کرده بودند تمایل به سمت بهبود حافظه و یادگیری نشان دادند و مصرف آب هیدروژنه بطور قابل ملاحظه ای از نقص شناختی ناشی از استرس محدودیت جلوگیری کرد [۵۶]. Takayuki Nakagawa و همکاران نقش حفاظتی هیدروژن را بر روی سلول های مویی دهلیزی (Vestibule) در مقابل رادیکال های آزاد مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل، مطالعه خودشان بر روی سلول های مویی شنوایی را تایید نمود. نتایج به این گونه بود که در غیاب گاز هیدروژن اغلب دسته های مویی حذف شدند اما در نمونه هایی که بطور همزمان تحت درمان گاز هیدروژن قرار گرفته بودند دسته های مویی تمایل به حفظ شدن پیدا کرده بودند. تعداد سلول های مویی HPF- مثبت در گروه درمان شده با هیدروژن در مقایسه با گروه تنها آنتی ماسین A، بطور قابل ملاحظه ای کمتر بود [۵۷].

Juan Qua و همکاران به این نتیجه رسیدند که استنشاق گاز هیدروژن اتوتوکسیته ایجاد شده از سیس پلاتین را از طریق تقلیل استرس اکسیداتیو کاهش می دهد. دریافت هیدروژن بطور قابل ملاحظه ای منجر به کاهش آستانه های ABR کلیک و تن برست در گروه سیس پلاتین شد و در واقع کاهش شنوایی سیس پلاتین در موش ها بطور قابل ملاحظه ای با درمان هیدروژن ۲ درصد کاهش یافت [۵۸].

ZonggangHoua,b و همکاران نشان دادند که سرم نمکی غنی شده از هیدروژن در مقابل ضایعه اکسیداسیون و نقایص شناختی بعد از ضربات ملایم مغزی اثر حفاظتی دارد. هیدروژن تولید MDA را متوقف کرد. همچنین دریافت هیدروژن یادگیری فضایی را بهبود می بخشد به این صورت که موشهای دریافت کننده هیدروژن زمان کوتاهتری را برای پیدا کردن سکو در آزمون مازابی موریس (Morris water maze) درمقایسه با گروهی که ضایعه مغزی داشته و سرم نمکی نرمال دریافت کرده بودند، مصرف کردند [۵۹].



مطالعه دیگری توسط Juan QU و همکاران نشان داد که استنشاق گاز هیدروژن نوروپاتی شنوایی ناشی از اوابائین (Ouabain) را در موش های صحرایی کاهش می دهد. دریافت H<sub>2</sub> بطور شاخص منجر به کاهش آستانه ABR کلیک و تن برست در گروه دریافت کننده اوابائین شد. دریافت هیدروژن در گروه اوابائین ریخت شناسی طبیعی از نورون های عقده مارپیچی (Spiral Ganglion Neurons: SGN) نشان داد و منجر به افزایش چگالی SGN در گروه اوابائین شد. همچنین فعالیت کاسپاز - ۳ در حلزون گروه دریافت کننده اوابائین بطور قابل ملاحظه ای زیاد بود که با دریافت هیدروژن این فعالیت کمتر شد [۶۰].

## بحث

رادیکال هیدروکسیل و پراکسی نیتريت قویترین اکسیداز ها هستند و با اسیدهای نوکلئیک، لیپید ها و پروتئین واکنش می دهند و منجر به تخریب DNA، پراکسیداسیون لیپید و غیر فعال شدن پروتئین می شوند و قابلیت هیدروژن در کاهش و حذف رادیکال هیدروکسیل و پراکسی نیتريت ممکن است به تاثیرات آنتیاپوپتوزیس هیدروژن مربوط باشد [۵۳].

بعد از قرارگیری در معرض نویز و افزایش تولید رادیکال های آزاد با منشا اکسیژن، وقوع پراکسیداسیون لیپید از جمله حملات اکسیداسیون بعدی است که روی سلول های مویی و دیگر سلول های حمایت کننده رخ می دهد. مطالعات مختلف با اندازه گیری معیارهایی که نشان دهنده سطح پراکسیداسیون لیپید است به این نتیجه رسیدند که هیدروژن بطور قابل ملاحظه ای منجر به کاهش سطح پراکسیداسیون لیپید می شود [۵۲،۵۳،۵۵].

مطالعات اخیر نشان داده اند که گاز هیدروژن می تواند رادیکال های آزاد را خنثی کند و استرس اکسیداتیو را کاهش دهد. اخیرا مشخص شده است که مولکول هیدروژن به عنوان یک آنتی اکسیدان می تواند بطور انتخابی رادیکال های هیدروکسیل، سمی ترین گونه های واکنشگر اکسیژن را کاهش دهد. مولکول هیدروژن دارای اثر حفاظتی در مقابل ضایعه ایسکمی/reperfusion در مغز، قلب، ریه و کبد می باشد. در ضایعه ایسکمی/reperfusion پس از برقراری مجدد جریان خون بدنال قطع موقت آن، واکنش التهابی ثانویه حاد باعث آسیب می باشد. سلول های سفید خونی، بواسطه بازگشت تازه خون به ناحیه منتقل می شوند و منجر به رها شدن گروهی از عوامل التهابی از قبیل interleukins همچنین رادیکال های آزاد در پاسخ به ضایعه بافت می شوند. استنشاق گاز هیدروژن می تواند تغییرات بیوشیمی یا پاتولوژیک از انفارکتوس مغزی، ایسکمی هایپوکسی تازه متولدین، ضایعه کبد، ضایعه ایسکمی روده، ضایعه ایسکمی / reperfusion عضله قلبی، سمیت کلیه ناشی از سیس پلاتین، عفونت میکروبی و التهاب عمومی در حیوانات کاهش دهد یا پیشگیری کند. مصرف مداوم آب حاوی هیدروژن همچنین می تواند در مقابل ایسکمی روده، ایسکمی - هایپوکسیتاز هموتلین، نفروپاتی دگرپیوند مزمن (Chronic allograft nephropathy)، التهاب حاد لوزالمعده اثر حفاظتی داشته باشد. همچنین مشاهده شده است که می تواند منجر به کاهش ضایعات تصلب شرایین، کاهش استرس اکسیداتیو غیرفعال موجود در مغز جوندگان مبتلا به بیماری پارکینسون شود و از استرس منتهی به کاهش در یادگیری و حافظه به علت محدودیت مزمن فیزیکی جلوگیری کند [۵۷].

قطره های چشمی اشباع شده از هیدروژن همچنین می تواند از شبکه در مقابل ضایعه ایسکمی / reperfusion محافظت کند. یک مطالعه بالینی نشان داده است که مصرف آب غنی شده از هیدروژن متابولیسم گلوکز و لیپید را در بیماران دیابتی نوع ۲ بهبود می بخشد [۵۶]. مولکول هیدروژن به خاطر قابلیت نفوذ و عوارض جانبی اندکی که دارد، بطور ویژه به عنوان یک عامل درمانی مناسب برای گوش داخلی مطرح شده است. تخریب سلولهای مویی حاصل از نویز ساز و کارهای متفاوتی از مرگ سلولی شامل آپوپتوزیس و نکروزیس را درگیر می کند. روند آپوپتوزیس می تواند از میتوکندری، هسته ها و یا غشاء سلول آغاز شود. مطالعات مختلف نشان دادند که هیدروژن با قابلیت نفوذ خود به درون سلول و اندامک های درون سلول مثل میتوکندری می تواند فعالیت آنزیم های کاسپاز - ۳ و کاسپاز - ۱۲ که به ترتیب مربوط به مراحل نهایی آپوپتوزیس و شگل گیری روند التهاب هستند را متوقف کند [۵۳،۵۱]. هیدروژن می تواند از غشاهای بیولوژیک توسط انتشار عبور کند و اندامک هایی مثل میتوکندری و هسته ها را تحت تأثیر قرار دهد و بواسطه خاصیت آنتی اکسیدانی خود عملکرد شنوایی را بهبود بخشد. این قابلیت مولکول هیدروژن باعث کاهش سمیت سلولی حاصل از رادیکال های آزاد می شود. سد خونی لایبرنت بسیاری از اجزای درمانی را مسدود می کند و به آنها اجازه نمی دهد که به سلول های مویی حلزون برسند اما نشان داده شده که مولکول هیدروژن با قابلیت عبور خود [۵۶]. همین جنبه های منحصر به فرد از مولکول هیدروژن است که آن را در مقایسه با دیگر آنتی اکسیدان ها، برای حفاظت شنوایی مناسب ساخته است.

## نتیجه گیری

با توجه به سهولت و امنیت استفاده از هیدروژن ۲ درصد، هیدروژن به عنوان یک آنتی اکسیدان موثر با حداقل عوارض جانبی و یک عامل درمانی مفید در کاهش صدمات ناشی از نویز است. هیدروژن از مرگ سلول های مویی حلزون ناشی از قرار گیری در معرض نویز شدید پیشگیری می کند و از طریق از بین بردن رادیکال هیدروکسیل و حفظ سلول ها و بافت های حلزون منجر به کاهش استرس اکسیداتیو و

همچنین حفاظت سلول های موئی وستیبول در مقابل استرس اکسیداتیو می شود. هیدروژن با کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو منجر به کاهش آپوپتوزیس و بهبود طولانی مدت در عملکردهای شناختی عصبی و رفتاری عصبی و تحریک تکثیر سلول های عصبی و باعث جلوگیری از کاهش در حافظه و یادگیری می گردد.

## تشکر و قدردانی

بدینوسیله از دکتر عبدا... موسوی که در گردآوری این مطالب ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می گردد.

## منابع

- 1) Halliwell B. "Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition Reviews*. 2012; 70(5): 257-65.
- 2) Davies, KJ. "Oxidative stress: The paradox of aerobic life". *Biochemical Society Symposia*. 1995; 61: 1–31.
- 3) Speakman JR, Selman C. The free-radical damage theory: Accumulating evidence against a simple link of oxidative stress to ageing and lifespan". *BioEssays*. 2011; 33(4): 255-9.
- 4) Shigeo Ohta. Recent Progress toward Hydrogen Medicine: Potential of Molecular Hydrogen for Preventive and Therapeutic Applications. *Curr Pharm Des*. 2011; 17(22): 2241–2252.
- 5) Afanas'ev IB. Free radical mechanisms of aging processes under physiological conditions. *Biogerontology*. 2005; 6(4): 283-90.
- 6) Pamela A Mudd, BS, MD. Mechanisms of Toxicity in the cochlea. *e Medicine*. 2008.
- 7) Lenaz, Giorgio. The Mitochondrial Production of Reactive Oxygen Species: Mechanisms and Implications in Human Pathology. *IUBMB Life*. 2001; 52 (3–5): 159–64.
- 8) Boveris A, Chance B. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J*. 1973; 134(3):707–716.
- 9) Nohl H, Hegner D. Do mitochondria produce oxygen radicals in vivo? *Eur J Biochem*. 1978;82(2):563-7
- 10) Alf Axelsson, Donald Henderson, Per Anders Hellstorn, Richard J. Solvi Hans, Borchgrevink, Roger P. Hamerink. Scientific Basis of noise induced hearing loss. 1996.
- 11) Donald Handerson, Eric Bielefeld, Kelly carney Harris, Bohua HU. The role of oxidative stress in noise induced hearing loss. *Ear & Hearing*. copyright. 2006.
- 12) Rosenberg N. the otoneurotoxicity of organic solvents. in Kaufman Arenberg I (ed). *Dizziness and balance disorders*. Amsterdam New York. Kugler publication. 1993; 629\_35.
- 13) Nelson D, Nelson R, Barrientons M, Fingerhut M. The global burden of occupational noise induced hearing loss. *American Journal of industrial Medicine*. 2005; 30(8): 60.
- 14) Young JS, Upchuch MB, Kaufman MJ, Fechter LD. Carbon monoxide exposure potentiates high frequency threshold shifts induced by noise. *Hear Res*. 1987;2(1):37\_43.
- 15) Chen GD, McWilliams ML, fechter LD. Intermittent noise induced hearing loss and the influence of carbon monoxide. *Hear Res*. 1999;138(1\_2):181\_191.
- 16) Rao DB, Fechter LD. Increased Noise severity limits potentiation of Noise Induced Hearing Loss by Carbon monoxide. *Hear Res*. 2000;150(1-2):206-140.
- 17) Fetcher LD, Young JS, Carlisle L. Potentiation of noise induced threshold shift and hair cell loss by carbon monoxide. *Hear Res*. 1988;34(1):39-47.
- 18) Morata T; Study of the effects of simultaneous exposure of noise and carbon disulfide on workers hearing. *Scand Audio*. 1989;18:53-80.
- 19) Lacerda A, Leroux T, Morata T. Ototoxic effects of carbon monoxide exposure: a review. *Pro-Fono R. atual. Cient*. 2005;17(3):403-412.
- 20) Lacerda A, Leroux T, Morata T. Ototoxic effects of carbon monoxide exposure: a review. *Pro-Fono R. atual. Cient*. 2005;17(3):403-412.
- 21) Fetcher LD, Chen GD, Rao D. Chemical Asphyxiants and noise. *Noise & Health*. 2002;4(14):49-61.
- 22) Stefan W, Hong PYO KIM, Alexander H, Jeong W, Kiichi N, Xue WANG, and Augustine M. K. CHOI. Mechanisms of Cell Death in Oxidative Stress. *Antioxidants & Redox signaling*. 2007; 1(9).
- 23) Proskuryakov, S. Y. a., Konoplyannikov, A. G. & Gabai, V. L. Necrosis: a specific form of programmed cell death? *Experimental Cell Research* 2003; 1-16.
- 24) Eum, H.-A., Cha, Y.-N. & Lee, S.-M. Necrosis and apoptosis: Sequence of liver damage following reperfusion after 60 min ischemia in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2007;358(2):500-5
- 25) Bohne, B.A., Harding, G.W., & Lee, S.C. Death pathways in noise-damaged outer hair cells. *Hear Res*. 2007; 223(1-2):61-70.
- 26) Hu, B.H., Henderson, D., & Nicotera, T.M. Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise. *Hear Res*. 2002; 166(1-2):62-71.

- 27) Annette CarotineNewland\_Nell.using distortion product otoacoustic emission of investigate the efficacy of personal hearing protection.university of pretoriaetal.2003.
- 28) Berger EH, Franks JR, Behar A, Casali JG, Dixon-Ernst C, Kieper RW, et al. Development of a new standard laboratory protocol for estimating the field attenuation of hearing protection devices. Part III. The validity of using subject-fit data. *J Acoust Soc Am*. 1998; 103(2):665-72.
- 29) Williams, W. "Instruction and the improvement of Hearing Protector Performance". *Noiseand Health*. 2004; 7(25):41-77.
- 30) Sies, Helmut."Oxidative stress: Oxidants and antioxidants". *Experimentalphysiology*. 1997; 82 (2): 291-5.
- 31) Vertuani, Silvia, Angusti, Angela, Manfredini, Stefano. "The Antioxidants and Pro-Antioxidants Network: An Overview". *Current Pharmaceutical Design*. 2004; 10 (14): 1677-94.
- 32) Niu X, Canlon B. Protecting against noise truma by sound conditioning. *J Sound Vib*. 2002;250(1); 115-8.
- 33) Shenkin A."The key role of micronutrients".*Clin Nutr*. 2006; 25 (1): 1-13.
- 34) FenxiaHou,ShengWang, Suogiangzai,YinyonHu,Weiyanyawys.d.Effect of  $\alpha$ -tocopherol on noise\_induced hearing loss in guinea pigs.2003;179(1-2):1-8.
- 35) Seidman, M. et al. The protective effects of allopurinol and superoxide dismutase on noise - induced cochlear damage. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;109(6):1052-6.
- 36) Calabrese V, Cornelius C, Trovato A, Cavallaro M, Mancuso C, Di Rienzo L, et al. The hormetic role of dietary antioxidants in free radical-related diseases. *Current Pharmaceutical Design*. 2010; 16(7): 877-83.
- 37) Pryor WA. Vitamin E and heart disease: basic science to clinical intervention trials. *Free Radic Biol Med*. 2000 1;28(1):141-64
- 38) Albanes D, Heinonen OP, Huttunen JK, Taylor PR, Vitarmo J, Edwards BK, Haapakoski J, Rautalahti M, Hartman AM, Palmgren J. Effects of alpha-tocopherol and beta carotene supplements on cancer incidence in the Alpha-Tocopherol  $\beta$ -Carotene Cancer Prevention Study. *Am. J. Clin. Nutr*. 1995; 62:1427-1430.
- 39) Hou F, Wang S, Zhai S. Hu Y, Yang W, He L. Effect of  $\alpha$ - tocopherol on noise – induced hearing loss in guinea pigs. *Hear Res*. 2003; 179(1-2):1-8.
- 40) Colleen G, Prell L, Hughes LF, Miller JM. Free radical Scavengers Vitamin A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic Biol Med*. 2007;42(9):1454-63
- 41) Hou FX, Wang S. Prevention effects of vitamin E on short – term noise – induced hearing loss in guinea pigs. *Zhonghua Lao Dong wel sheng Zhi ye Bing Za Zhl*. 2005; 23 (6):408-10.
- 42) Lynch E, Kill J. Compounds for the prevention and treatment of noise – induced hearing loss. *Drug discovery today*. 2005; 10 (19): 1291-1298.
- 43) Diao, MF, Liu HY, Zhang YM, Gao WY. Changes in antioxidant capacity of the guinea pig exposed to noise and the protective effect of alpha – lipoic acid against acoustic trauma. *Sheng Li xue Bao*. 2003; 55 (6): 672-6.
- 44) Kramer S, Dreisbach L, Lockwood J, Baldwin K, Kopke R, screnaton S, oleary M. Efficacy of the antioxidant N-acetylcestein (NAC) in protecting ears exposed to loud music. *J Am Acad Audiol*. 2006; 17 (4): 256-78.
- 45) Kopke RD, Jackson RL, Coleman JK, Liu J, Bielfel Balough B. NAC for noise: from the bench top to he clinic. *Hear Res*. 2007;226(1-2):114-25.
- 46) Attais J, Bresloff I, Haut H, Scheibe F, Ising H. Preventing noise induced otoacoustic emission loss by increasing magnesium intake in guinea pigs. *J Basic clin Physiol Pharmacol*. 2003; 14 (2): 119-36.
- 47) Kill J, Pierce C, Tran H, Gu R, Lynch ED. Ebselen treatment reduced noise induced hearing loss via the mimicry and induction of glutathione peroxides. *Hear Res*. 2007; 226(1-2):44-51.
- 48) Pourbakht, A. and Yamasoba, T. Ebselen attenuates cochlear damage caused by acoustic trauma. *Hear Res*. 2003; 181(1-2):100-8.
- 49) Shigeo Ohta, AtsunoriNakaoandKinjiOhno.The 2011 Medical Molecular Hydrogen Symposium: An inaugural symposium of the journal *Medical Gas Research*.
- 50) Ikuroh O, Masahiro I, Kumiko T, Megumi W, Kiyomi N, Kumi Y, Ken I, Yasuo K, SadamitsuA& Shigeo O. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nature Medicine*. 2007.
- 51) Zhou Y1, Zheng H, Ruan F, Chen X, Zheng G, Kang M, Zhang Q, Sun X. Hydrogen-rich saline alleviates experimental noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Neuroscience*. 2012;209:47-53.
- 52) Ying L, AkinoriK,TakashiS,KeigoS,AkinobuK,Tatsuya Y. Hydrogen in drinking water attenuates noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Neurosci Lett*. 2011;487(1):12-6.
- 53) Jianmei C, Zhimin K, Wen W, Xu L, Sun Q, John H. Zhangc S, Xuejun S, Weigang X, Hengyi T, RungpingL.Hydrogen therapy reduces apoptosis in neonatal hypoxia-ischemia rat model.*Neuroscience Letters*. *Neurosci Lett*. 2008;441(2):167-72.
- 54) Yayoi S. K, Takayuki N, Rie T. Horie and Juichi Ito. Hydrogen protects auditory hair cells from free radicals. *Neuroreport*. 2009;20(7):689-94.

- 55) Jianmei C, Zhimin K, Kan L, WenWu L, RunPing L, John H. Zhangc, Xu L, Xuejun S. Neuroprotective effects of hydrogen saline in neonata hypoxia–ischemia rat model. *Brain Reaserch. Brain Res.* 2009;1256:129-37.
- 56) Kazufumi N, Naomi Nakashima-K, Toshio M, Ikuroh O, and Shigeo O. Consumption of Molecular Hydrogen Prevents the Stress-Induced Impairments in Hippocampus-Dependent Learning Tasks during Chronic Physical Restraint in Mice. *Neuropsychopharmacology.* 2009; (34): 501–508.
- 57) Taura A1, Kikkawa YS, Nakagawa T, Ito J. Hydrogen protects vestibular hair cells from freeradicals. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2010;(563):95-100.
- 58) Juan Q, Xu L, Juan W, Wenjuan M, Keliang X, Jianhua Q. Inhalation of hydrogen gas attenuates cisplatin-induced ototoxicity via reducing oxidative stress. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76(1):111-5.
- 59) Zonggang H, Wei L, Xuejun S, Shuyu H, Ying Z, FeifanX, ZhongchengW, Baiyun L. Hydrogen-rich saline protects against oxidative damage and cognitive deficits after mild traumatic brain injury. *Brain Res Bull.* 2012;88(6):560-5.
- 60) Juan Q, Yun-na G, Ke-liang X, Wen-bo L, Ya-fei W, Ren-yi H, Wen-juan M, Jian-hua Q. Inhalation of hydrogen gas attenuates ouabain-induced auditory neuropathy in gerbils. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33(4):445-51.