

DOI 10.31718/2077–1096.23.3.231

УДК 616-08-039.78

Штробля В.В.¹, Філіп С.С.¹, Луценко Р.В.²**УНІВЕРСАЛЬНІ МОЖЛИВОСТІ КАРБОКСІТЕРАПІЇ В МЕДИЦИНІ**¹Ужгородський національний університет²Полтавський державний медичний університет

Незважаючи на те, що карбоксітерапія (заснована на введенні вуглекислого газу (CO₂)) сьогодні завойовує все більше визнання як серед лікарів так і серед пацієнтів, а її ефекти вивчаються протягом багатьох років. Відповіддю організму на введення CO₂ безпосередньо в тканині є розширення судин, покращення кровопостачання тканин, і таким чином, процесів метаболізму, а також природних регенеративних механізмів організму. Результатом дії CO₂ або карбоксітерапії, як методу лікування різних захворювань, є утворення нових капілярів, усунення гіпоксії, а кисень та фактори росту, що вивільняються з крові в тканини під дією CO₂, стимулюють фібробласти до вироблення колагену та утворення нових кровоносних судин, що відомо як процес неоваскуляризації. Різні методи введення CO₂ приводять до помітних покращень в організмі при різних патологічних станах за рахунок покращення оксигенації, взаємодії регуляторів тканинної перфузії та руйнування жирових клітин. Тому в даному аналізі літератури представлені дослідження, що оцінюють потенційні переваги карбоксітерапії при різних патологічних станах організму. Методи: пошук наукової інформації проведений в електронних базах PubMed, Google Scholar. Результати: проведений аналіз даних літератури про механізми дії CO₂, умови та стани використання її в медицині. Висновки: CO₂ сприяє збільшенню кровотоку, зменшенню гіпоксії, запалення і окисного стресу, що дозволяє включати карбоксітерапію в лікування різних патологічних процесів. Тому сьогодні при терапевтичному використанні карбоксітерапія може забезпечити ефективну та безпечну альтернативу традиційній фармакотерапії або доповнити її при комплексному застосуванні.

Ключові слова: карбоксітерапія, CO₂, ефект Бора, метаболізм, гомеостаз.**Вступ**

Сьогодні карбоксітерапія (заснована на застосуванні фармакологічних властивостей CO₂) є популярним методом лікування, оскільки отримала офіційне визнання як альтернатива та/або доповнення фармакотерапії при багатьох захворюваннях, а починаючи з середини 20-го століття, ініціатива до використання CO₂ L'Institut de Recherches de Royat у Франції призвела до відродження інтересу медицини до карбоксітерапії [26].

Вуглекислий газ є метаболічним продуктом, який впливає на різні клітинні процеси організму, включаючи дихання, спорідненість гемоглобіну до кисню, регулювання рН крові та кислотного балансу [42]. Крім того, він має потужну антигіпоксичну, антиоксидантну, протизапальну та імунологічну дію. CO₂ в організмі є невеликою молекулою, яка перетинає клітинні мембрани шляхом пасивної дифузії залежно від трансмембранного градієнта концентрації CO₂ і характеру розподілу даного газу між ліпідами та водою. Опинившись в клітині, CO₂ врівноважується своєю гідратною формою H₂CO₃, яка швидко дисоціює на H⁺ і HCO₃⁻, що каталізується карбоангідразою. При екстремальних станах організму, таких як ішемія, гіпоксія, високий рівень метаболізму (наприклад, при максимальних фізичних навантаженнях) або тяжких порушеннях кислотно-лужного балансу, CO₂ є фізіологічним коректором, маючи перевагу перед іншими речовинами організму.

Отже у даний час карбоксітерапія – це універсальний метод в медицині, так як здатна діяти на широкий патологічний симптомокомплекс хвороб своїм мультифункціональним впливом

CO₂ на метаболічні, біохімічні і рефлекторні процеси системної саморегуляції організму.

Карбоксітерапія вперше використовувалася на французьких курортах у 1930-х роках, а сам термін "карбоксітерапія" був вперше застосований тільки у 1995 році. В даний час ця процедура, також відома як терапія вуглекислим газом (карбоксітерапія), широко використовується в Європі, Америці та Африці для лікування судинних захворювань, таких як васкулопатії, ішемія нижніх кінцівок з гангrenoю або виразки, ішемічні захворювання: синдром діабетичної периферії, хвороба Бюргера, синдром Рейно, хронічна венозна та венозно-лімфатична недостатність [26]. В організмі CO₂ виступає посередником, який запускає каскад фізіологічних механізмів регуляції всіх систем (дихальної, транспортної, нервової, серцево-судинної, кровоносної, імунної, гуморальної). Тому порушення рівнів CO₂ і бікарбонатів в крові приводить до порушення фізіологічних та біохімічних процесів, а підвищення їх – до відновлення гомеостазу в організмі [25]. Відомо, що CO₂ можна безпечно використовувати при внутрішньосудинних болюсних ін'єкціях до 100 мл та безперервних потоках від 20 до 30 мл/с. CO₂, що використовується в карбоксітерапії нетоксичний, економічно ефективний, відповідає основному принципу *primum non nocere* (перш за все не завдавати шкоди).

Загальновідомою є життєва потреба клітин організму в кисні [11]. Без останнього в клітинах порушуються біохімічні процеси, настає кисневе голодування і, як наслідок, гіпоксія тканин, що приводить до порушення життєдіяльності організму. Причини гіпоксії при різних захворюваннях можуть різнитися, але прояви і механізми ком-

пенсації її схожі, що дозволяє відносити гіпоксію до категорії типових патологічних процесів [25]. Одним із методів для лікування гіпоксії тканин клініцисти світу пропонують так званий метод «від зворотного» - застосування інвазивної і неінвазивної карбоксітерапії (введення CO₂), що сприяє усуненню багатьох медичних проблем таких пацієнта, так як CO₂ є універсальним біохімічним пейсмейкером в організмі [6].

Вуглекислий газ є продуктом аеробного клітинного дихання у всіх аеробних форм життя [11]. Парціальний тиск CO₂ (PaCO₂) в організмі являє баланс між продукцією CO₂ і видаленням CO₂:

$$PaCO_2 \propto \frac{CO_2 \text{ production}}{CO_2 \text{ elimination}} + \text{inspired } [CO_2] \quad [11]$$

В медицині показник PaCO₂ відображає швидкість елімінації CO₂ з організму: підвищення PaCO₂ викликає дихальний ацидоз і навпаки пониження PaCO₂ - дихальний алкалоз [25]. Тому карбоксітерапія, використання CO₂, може збільшити церебральну перфузію під час каротидної ендартеректомії, прискорювати вихід з наркозу, лікування оклюзії артерії сітківки [11] та інших патологій організму. Відомо, що високий об'єм дихання (ОД) викликає або потенціює пошкодження легень [7], тоді як менший ОД часто призводить до підвищеного PaCO₂, так званої пермісивної гіперкапнії, яку пов'язують з кращим виживанням організму [21]. Ризик низького ОД не обмежується гострим ушкодженням легень або респіраторним дистрес-синдромом. Так, є повідомлення про успішне застосування гіперкапнії при тяжкій астмі [13], що свідчить про можливість безпеки фізіологічної гіперкапнії. Сьогодні клінічно доказано, що гіперкапнія у присутності вищого ОД може, незалежно від іншої терапії, покращити виживання організму [28].

У тканинах CO₂ реагує з молекулами води, в результаті утворюється вугільна кислота. Остання знижує рівень рН тканини і тоді вступає в дію ефект Бора: чим нижчий рівень рН, тим слабший зв'язок між гемоглобіном і киснем. Отже під час карбоксітерапії вивільнення кисню з гемоглобіну збільшується [11]. Крім того, при рівні рН 6,8 підвищується проникність стінок капілярів, а при рН 6,5 і менше підвищується еластичність колагенових волокон, а їхня проникність зменшується [25]. Наявність в крові і тканинах Ca²⁺, Na⁺, K⁺ і розщеплення вугільної кислоти на H⁺ і HCO₃⁻ сприяє утворенню гідрокарбонатів натрію, калію і кальцію (NaHCO₃, KHCO₃, Ca(HCO₃)₂). Тому в організмі більша частина CO₂ знаходиться в хімічно зв'язаному виді, утворюючи бікарбонати: в плазмі – NaHCO₃, в еритроцитах – KHCO₃, і в кістках Ca(HCO₃)₂ [25, 42]. В організмі CO₂ в основному переноситься кров'ю у вигляді HCO₃⁻ у поєднанні з гемоглобіном і білками плазми. Усередині клітин CO₂ взаємодіє з H₂O з утворенням вугільної кислоти (H₂CO₃), яка каталізується карбоангідразою.

Отже, транспорт CO₂ у клітинах складний і може бути задіяні: пасивна дифузія, специфічні переносники та білки-резуси. Чутливими до CO₂ є центральні і периферичні нейрони та інші клітини організму. Так, зміни в концентрації CO₂ в організмі відчувають хеморецептори нейронів каротидного тіла та заднього мозку [16]. Периферичні хеморецептори реагують на концентрацію CO₂ швидше, але центральні хемосенсиори роблять більший внесок у стимуляції процесу легеневої вентиляції, а CO₂ збільшує мозковий кровотік [17]. Даний ефект опосередковується рН, а не PaCO₂. Тому гіперкапнія підвищує як парціальний тиск O₂ у крові, так і мозковий кровотік, а зниження PaCO₂ до 20–25 мм рт. зменшує мозковий кровотік на 40-50% [2]. Враховуючи останнє, неясно, що краще сприймається організмом: зміни CO₂ або зміни рН, але реакція на гіперкапнічний ацидоз перевищує реакцію еквівалентного ступеня метаболічного ацидозу, що свідчить про специфічне сприйняття організмом CO₂ [3].

В організмі бікарбонати безпосередньо активують аденілатциклазу, підвищуючи рівень цАМФ та активність протеїнкінази А, яка відкриває канали Ca²⁺ і забезпечує вхід його в клітини [36]. Також відомо, що у гломусних клітинах каротидного ядра підвищений рівень CO₂ активує канали Ca²⁺ незалежно від рН [43]. Важливим також є те, що ключовий молекулярний механізм, за допомогою якого гіперкапнія може надавати свої ефекти (як корисні, так і шкідливі), здійснюється через фактор транскрипції NF-Kb, який регулює гени, відповідальні за імунітет та запалення, включаючи прозапальні цитокіни. Крім того, дослідження *in vitro* показали, що підвищений рівень CO₂ пригнічує експресію фактора некрозу пухлин (TNF-а) та інших цитокінів за допомогою пригнічення активації NF-kB [44].

Отже, експериментальні та клінічні дослідження останніх 20-30 років мають важливу інформацію про механізми та наслідки дії CO₂ в нормі та при патології організму. Так, експериментальна гіперкапнія знижує ступінь індукованого гіпоксією ремоделювання легневих судин, послаблює індуковану гіпоксію, гіпертрофію правого шлуночка і майже повністю усуває збільшення легеневого судинного опору при хронічній легеневої гіпертензії у дорослих і новонароджених гризунів [33] та захищає їх від хронічного неонатального ушкодження [29]. Сьогодні позитивні ефекти гіперкапнії на моделях патології легень стають дедалі зрозумілішими: включають зменшення патологічної кількості нейтрофілів, концентрацій цитокінів, клітинного апоптоза та вільнорадикального пошкодження [29]. Одночасно висловлюються побоювання, що протизапальні ефекти гіперкапнії можуть погіршити природну захисну реакцію організму на інфекцію. Однак при ранній легеневої інфекції це дане порушення не відбувається, так як доказано, що гіперкапнія знижує тяжкість гострої та тяжкої пне-

вмонії, спричиненої *Escherichia coli* [31]. В умовах стійкої пневмонії, спричиненої *E. coli*, гіперкапнічний ацидоз є захисним механізмом [8], так як зменшує тяжкість тривалої бактеріальної пневмонії [32]. Крім того, відомо, що гіперкапнія знижує тяжкість пошкодження легень та гемодинамічні порушення, спричинені перев'язкою сліпої кишки та полімікробним сепсисом [9]. Однак ефекти гіперкапнії при сепсисі, можуть залежати від тривалості та локалізації інфекції [5].

Гіперкапнія безпосередньо інгібує скорочувальну здатність серцевого та судинних м'язів, тобто ефектів, які врівноважуються симпатoadреналовим збільшенням частоти серцевих скорочень, що збільшує серцевий викид та парціальний тиск O_2 в крові [10]. Збільшення останнього в поєднанні зі зменшенням внутрішньолегеневого шунту збільшує постачання O_2 в тканини, а гіперкапнія і ацидемія зрушують криву гемоглобін- O_2 вправо [38].

Отже, сьогодні є велика кількість доказів, що свідчать про здатність гіперкапнії підвищувати оксигенацію периферичних тканин, незалежно від її впливу на серцевий викид [1]. Гіперкапнія захищає серце після ішемічно-реперфузійного ушкодження. Так, реперфузія з гіперкапнічно-ацидотичним перфузатом сприяє відновленню функції міокарда після тривалої ішемії як *ex vivo*, так і *in vivo* [24]. При експериментальному полімікробному сепсисі у овець гіперкапнія покращує оксигенацію тканин і зменшує утворення набряку легень більшою мірою, ніж введення добутаміну [48]. Дослідження на кролях показало, що $PaCO_2$ 150 мм рт. ст. є допустимою верхньою межею гострої гіперкапнії щодо поліпшення тканинної перфузії та оксигенації [27].

Гіперкапнія послаблює гіпоксично-ішемічне пошкодження головного мозку у щурів та захищає мозок свині від пероксидного ушкодження за рахунок ослаблення дії вільних радикалів [46]. Нарешті, позитивний вплив гіперкапнічного ацидозу на біоенергетику проявляється у вигляді зниження споживання клітинами O_2 [22], що вказує на покращення енергетичного метаболізму в цих умовах.

Сьогодні терапія діоксидом вуглецю (CO_2) відноситься до черезшкірного або підшкірного введення CO_2 з терапевтичною метою, особливо при лікуванні захворювань периферичних судин [14, 25]. Одним із прикладів цього є використання СПА-терапії, яка стала важливим методом лікування в Європі та використовується у багатьох країнах [30]. Іншим прикладом є використання води, збагаченої CO_2 , яка клінічно застосовується для поліпшення симптомів ішемії кінцівок [20], [45]: автори змогли продемонструвати, що місцеве застосування CO_2 має об'єктивну основу для вазодилатації та підвищення постачання кисню (ефект Бора).

Таким чином, позитивний вплив CO_2 в організмі полягає у одночасному збільшенні постачання O_2 та зниженні його потреби.

У недавніх повідомленнях було показано, що черезшкірне введення CO_2 покращує мікроциркуляцію та симптоми у пацієнтів з переміжною кульгавістю [14, 39], феноменом Рейно [40] та підвищує вміст O_2 в ішемізованих тканинах, що пояснюється ефектом Бора [45]. Останній ефект забезпечується зсувом вправо кривої дисоціації O_2 - Hb зі збільшенням $PaCO_2$ або зменшення рН в крові [23], що збільшує постачання тканин киснем і викликає збільшення білків, необхідних для ремоделювання компонентів позаклітинного матриксу, відповідальних за відновлення тканин [6]. Даний ефект був відомий у фізіології, однак у попередніх експериментах використовувалися зразки крові піддослідних для спорідненості Hb до O_2 тільки *in vitro* або *ex vivo*. Крім того, хоча на ефект Бора часто посилаються (як на пояснення терапевтичної дії CO_2), однак в жодному звіті фактично не наводилось доказів ефекту Бора в терапії, при черезшкірній абсорбції CO_2 . Крім того, не було повідомлень про дослідження ефекту Бора *in vivo* [45].

Для отримання вказаних ефектів карбоксітерапії необхідно щоб адекватна кількість CO_2 доставлялося до тканин без перешкод та інвазії. У даний час є багато методів CO_2 -терапії, але в публікаціях найчастіше зустрічаються три методи терапії CO_2 . Перший метод - купання у воді, збагаченій CO_2 (наприклад, у купальнях)[30] або у штучно газованій воді, приготуваної шляхом хімічної реакції бурштинової кислоти та бікарбонату натрію [19], або шляхом надування мікропухирців у воду через газопроникну для CO_2 мембрану [45], однак концентрація CO_2 в насиченій воді становить всього 0,1% [20].

Другий метод - пряме підшкірне введення CO_2 [4] є інвазивним, пов'язаним із ризиком інфікування і його важко використовувати на великих ділянках тіла. Третій метод – трансдермальне черезшкірне введення природного спазму CO_2 : хворі вдихають повітря збагачене CO_2 . Цей метод забезпечує адекватну концентрацію CO_2 , проте потрібен великий простір [38].

Враховуючи ці проблеми, була розроблена нова система черезшкірного введення CO_2 з використанням 100% газоподібного CO_2 та черезшкірного гідрогелю, що підсилює абсорбцію CO_2 (гідрогель CO_2) [38]. У цій системі гідрогель CO_2 наноситься на шкіру, що дозволяє CO_2 розчинитися і проникнути в місцеві тканини, зволожувати шкіру без купання, створюючи проникнення CO_2 в місцеві тканини. Ця система дозволяє легко наносити гідрогель CO_2 на будь-яку ділянку тіла. Крім того, система забезпечує просту її стерилізацію та не є інвазивною. Така терапія CO_2 має клінічний ефект при лікуванні ішемії нижніх кінцівок зокрема синдрому Рейно. Даний ефект «штучний ефект Бора» обумовлений покращенням мікроциркуляції, підвищенням O_2 та є потенційною новою терапією для захворювань, при яких для лікування потрібна велика кількість O_2 у місцевих тканинах, а також при лікуванні захво-

рювань периферичних судин [38].

Таким чином, сьогодні карбоксітерапія за допомогою внутрішньошкірного або підшкірного введення контрольованих доз CO₂ завойовує все більше визнання серед лікарів всього світу [36]. Терапевтичний ефект введення CO₂ безпосередньо в тканини пов'язаний з негайним розширенням судин, поліпшенням місцевого кровопостачання і, таким чином, тканинного метаболізму. CO₂ також підтримує природні процеси регенерації: O₂ і інші чинники росту тканин вивільнюються з крові в ділянки, що піддаються дії CO₂, стимулюють фібробласти для вироблення колагену і утворення нових кровоносних судин, що відоме як процес неоваскуляризації [6].

Механічна дія CO₂ викликає міграцію фібробластів в дану ділянку, а також стимулює синтез колагену і інших білків сполучної тканини. Зрештою це призводить до підвищення еластичності шкіри. Велика кількість робіт показала підвищення еластичності шкіри після серії процедур CO₂ терапії приблизно на 55,5% [26]. Ін'єкції CO₂ в тканині викликають реакцію, яка характеризується розширенням периферичних судин і стимуляцією шкірної мікроциркуляції, що збільшує місцевий кровотік. Локальне збільшення концентрації CO₂ і іонів H⁺ у позаклітинній рідині викликає негайне розслаблення гладких м'язів кровоносних судин, що сприяє їх тимчасовому розширенню. Це призводить до поліпшення оксигенації і обміну речовин в тканинах, що є одним з основних механізмів дії карбоксітерапії [23, 26]. Крім того, дві реакції в тканинах, (гіпоксія і запалення), при введенні CO₂, вважаються сильним стимулом, що викликає процес неоваскуляризації [16]. Останній призводить до вивільнення локальних факторів росту (здатних стимулювати ангіогенез), тобто фактору росту ендотелію судин A (VEGF - A) і фактора росту фібробластів (FGF) [6, 35].

Daniela D'Arcangelo і співавтори [13] продемонстрували, що в результаті збільшення концентрації CO₂ в тканинах останній пригнічує проліферацію, міграцію і диференціювання ендотеліальних клітин, а також захищає ці клітини від апоптозу [6]. Крім того, в умовах гіпоксії карбоксітерапія регулює транскрипцію VEGF-A, (локальне зниження рН організму індукує експресію VEGF - A і чинника зростання фібробластів (FGF)) [13, 34].

Численні схеми застосування карбоксітерапії були запропоновані для лікування целюліту, яким страждають 80-90% жінок [41]. У пластичній хірургії підшкірні ін'єкції CO₂ застосовуються за наявності нерівностей шкіри та/або ожиріння [5], що доказує ліполітичні ефекти CO₂ [4]. Окрім біохімічних механізмів, ін'єкція CO₂ в дерму або підшкірну клітковину призводить до порушення мембран жирових клітин [18, 47]. Це також має особливе значення при лікуванні шрамів [12, 18, 26, 35].

Карбоксітерапія є ефективним методом, що

дозволяє швидко і безпечно зменшити рубці [42]. Зокрема під дією CO₂ фібробласти виділяють цитокіни і фактор росту сполучної тканин, які індукують процес синтезу колагену і проліферацію клітин, що сприяє зростанню і диференціюванню кератиноцитів. Крім того, механічна дія CO₂ також стимулює продукцію фактору росту ендотелію судин (VEGF-A), який є основним регулятором процесу новоутворення кровоносних і лімфатичних судин [47]. Незважаючи на універсальні можливості CO₂ в медицині карбоксітерапії протипоказана при хронічних захворюваннях, включаючи дихальну недостатність, захворювання нирок та печінки, неліковану або неконтрольовану гіпертензію, застійну серцеву недостатність та тяжку анемію. Крім того, CO₂ не слід використовувати при тяжкому ожирінні після контурної пластики тіла, активної інфекції, супутньої лихоманки, газової гангрені, вагітності та годування груддю [23].

Висновки

Карбоксітерапія підтримує гомеостаз при гіпоксії: CO₂ підвищує оксигенацію, мітохондральний біогенез, має протизапальну дію, знижує окислювальний стрес, посилює ангіогенез та покращує кровотік в тканинах. При гіпоксії, як це спостерігається при багатьох патологічних станах, клітини зазнають запалення та окислювальний стрес. Тоді як CO₂ стимулює неоваскуляризацію, збільшує кровотік та клітинний метаболізм, щоб зменшити загибель клітин. Коли кровотік тканин обмежений, CO₂ підвищує та запускає активацію клітинної протетейнінази, яка контролює енергетичний баланс клітини, стимулює клітинний метаболізм та неоваскуляризацію, які дозволяють тканині фізіологічно функціонувати. Отже важливі фармакологічні властивості CO₂: збільшення кровотоку, зменшення запалення і окисного стресу, що дозволяють включати карбоксітерапію при лікуванні різних патологічних процесів. Сьогодні карбоксітерапія є природним, універсальним та економічним варіантом лікування і може використовуватися в різних галузях медицини та забезпечити безпечну альтернативу традиційній фармакотерапії.

Особистий внесок авторів

Штробля Віктор Вікторович – надання матеріалів для дослідження, збір і узагальнення даних, написання рукопису; Філіп Степан Степанович – концепція і дизайн, аналіз і узагальнення даних; Луценко Руслан Володимирович – адміністративна підтримка, редагування рукопису, остаточне затвердження рукопису.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

References

1. Akça O, Sessler DI, Delong D. et al. Tissue oxygenation response to mild hypercapnia during cardiopulmonary bypass with constant pump output. *British journal of anaesthesia*. 2006; 96(6): 708–714.

2. Alexander SC, Smith TC, Strobel G. et al. Cerebral carbohydrate metabolism of man during respiratory and metabolic alkalosis. *Journal of applied physiology*. 1968; 24(1): 66–72.
3. Borison HL, Hurst JH, McCarthy LE. et al. Arterial hydrogen ion versus CO₂ on depth and rate of breathing in decerebrate cats. *Respiration physiology*. 1977; 30(3): 311–325.
4. Brandi C, D'Aniello C, Grimaldi L et al. Carbon dioxide therapy in the treatment of localized adiposities: clinical study and histopathological correlations. *Aesthetic plastic surgery*. 2001; 25(3): 170–174.
5. Briva A, Vadász I, Lecuona E. et al. High CO₂ levels impair alveolar epithelial function independently of pH. *PLoS one*. 2007; 2(11): e1238.
6. Brochado TM, de Carvalho Schweich L, Di Pietro Simões N. et al. Carboxytherapy: Controls the inflammation and enhances the production of fibronectin on wound healing under venous insufficiency. *International wound journal*. 2019; 16(2): 316–324.
7. Brower RG., Matthay MA, Morris A. et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2000; 342(18): 1301–1308.
8. Chonghaile MN, Higgins BD, Costello J. et al. Hypercapnic acidosis attenuates lung injury induced by established bacterial pneumonia. *Anesthesiology*. 2008; 109(5): 837–848.
9. Costello J, Higgins B, Contreras M. et al. Hypercapnic acidosis attenuates shock and lung injury in early and prolonged systemic sepsis. *Critical care medicine*. 2009; 37(8): 2412–2420.
10. Cullen DJ, Eger EI. Cardiovascular effects of carbon dioxide in man. *Anesthesiology*. 1974; 41(4): 345–349.
11. Curley G, Laffey JG, Kavanagh BP. Bench-to bedside review: carbon dioxide. *Critical care (London, England)*. 2010; 14(2): 220.
12. D'Arcangelo D, Facchiano F, Barluochi LM et al. Acidosis inhibits endothelial cell apoptosis and function and induces basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor expression. *Circulation research*. 2000; 86(3): 312–318.
13. Darioli R, Perret C. Mechanical controlled hypoventilation in status asthmaticus. *The American review of respiratory disease*. 1984; 129(3): 385–387.
14. Fabry R, Monnet P, Schmidt J. et al. Clinical and microcirculatory effects of transcutaneous CO₂ therapy in intermittent claudication. Randomized double-blind clinical trial with a parallel design. *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 2009; 38(3): 213–224.
15. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine*. 2003; 9(6): 669–676.
16. Forster HV, Martino P, Hodges M. et al. The carotid chemoreceptors are a major determinant of ventilatory CO₂ sensitivity and of PaCO₂ during eupneic breathing. *Advances in experimental medicine and biology*. 2008; 605: 322–326.
17. Grubb RL, Raichle ME, Eichling JO. et al., The effects of changes in PaCO₂ on cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time. *Stroke*. 1974; 5(5): 630–639.
18. Guerra RR, Kriazhev L, Hernandez-Blazquez FJ. Progranulin is a stress-response factor in fibroblasts subjected to hypoxia and acidosis. *Growth factors (Chur, Switzerland)*. 2007; 25(4): 280–285.
19. Hartmann BR, Bassenge E, Pittler M. Effect of carbon dioxide-enriched water and fresh water on the cutaneous microcirculation and oxygen tension in the skin of the foot. *Angiology*. 1997; 48(4): 337–343.
20. Hashimoto M, Yamamoto N. Decrease in heart rates by artificial CO₂ hot spring bathing is inhibited by beta1-adrenoceptor blockade in anesthetized rats. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2004; 96(1): 226–232.
21. Hickling KG, Walsh J, Henderson S. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Critical care medicine*. 1994; 22(10): 1568–1578.
22. Hillered L, Ernster L, Siesjö BK. Influence of in vitro lactic acidosis and hypercapnia on respiratory activity of isolated rat brain mitochondria. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1984; 4(3): 430–437.
23. Jensen FB. Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O₂ and CO₂ transport. *Acta physiologica Scandinavica*. 2004; 182(3): 215–227.
24. Drohovož SM, ed. Karboksyterapiya: mekhanizmy, efekty, prymereny: Spravochnik [Carboxytherapy: mechanisms, effects, application: Handbook]. Kharkiv: «Tytul», 2019: 192s. (Russian)
25. Kitakaze M, Takashima S, Funaya H. et al. Temporary acidosis during reperfusion limits myocardial infarct size in dogs. *The American journal of physiology*. 1997; 272(5 Pt 2): H2071–H2078.
26. Kołodziejczak A, Podgórna K, Rotsztein H. Is carboxytherapy a good alternative method in the removal of various skin defects?. *Dermatologic therapy*. 2018; 31(5): e12699.
27. Komori M, Takada K, Tomizawa Y et al. Permissive range of hypercapnia for improved peripheral microcirculation and cardiac output in rabbits. *Critical care medicine*. 2007; 35(9): 2171–2175.
28. Kregenow DA, Rubenfeld, GD, Hudson LD. et al. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Critical care medicine*. 2006; 34(1): 1–7.
29. Masood A, Yi M, Lau M. et al. Therapeutic effects of hypercapnia on chronic lung injury and vascular remodeling in neonatal rats. *American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology*. 2009; 297(5): L920–L930.
30. Matz H, Orion E, Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatologic therapy*. 2003; 16(2): 132–140.
31. Ni Chonghaile M, Higgins BD, Costello JF. et al. Hypercapnic acidosis attenuates severe acute bacterial pneumonia-induced lung injury by a neutrophil-independent mechanism. *Critical care medicine*. 2008; 36(12): 3135–3144.
32. O'Croinin DF, Nichol AD, Hopkins N. et al. Sustained hypercapnic acidosis during pulmonary infection increases bacterial load and worsens lung injury. *Critical care medicine*. 2008; 36(7): 2128–2135.
33. Ooi H, Cadogan E, Sweeney M, et al. Chronic hypercapnia inhibits hypoxic pulmonary vascular remodeling. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2000; 278(2): H331–H338.
34. Pezzuto A, Carico E. Role of HIF-1 in Cancer Progression: Novel Insights. A Review. *Current molecular medicine*. 20'8; 18(6): 343–351.
35. Pinheiro NM, Crema VO, Millan BM. et al. Comparison of the effects of carboxytherapy and radiofrequency on skin rejuvenation. *Journal of cosmetic and laser therapy : official publication of the European Society for Laser Dermatology*. 2015; 17(3): 156–161.
36. Putnam RW, Filosa JA, Ritucci NA. Cellular mechanisms involved in CO₂ and acid signaling in chemosensitive neurons. *American journal of physiology. Cell physiology*. 2004; 287(6): C1493–C1526.
37. Ratnaraj J, Kabon B, Talcot, MR. et al. Supplemental oxygen and carbon dioxide each increase subcutaneous and intestinal intramural oxygenation. *Anesthesia and analgesia*. 2004; 99(1): 207–211.
38. Sakai Y, Miwa M, Oe K. et al. A novel system for transcutaneous application of carbon dioxide causing an "artificial Bohr effect" in the human body. *PLoS one*. 2011; 6(9): e24137.
39. Savin E, Bailliart O, Bonnin P. et al. Vasomotor effects of transcutaneous CO₂ in stage II peripheral occlusive arterial disease. *Angiology*. 1995; 46(9): 785–791.
40. Schmidt J, Monnet P, Normand B. et al. Microcirculatory and clinical effects of serial percutaneous application of carbon dioxide in primary and secondary Raynaud's phenomenon. *VASA. Zeitschrift für Gefasskrankheiten*. 2005; 34(2): 93–100.
41. Schonvvetter B, Soares JL, Bagatin E. Longitudinal evaluation of manual lymphatic drainage for the treatment of gynoid lipodystrophy. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2014; 89(5): 712–718.
42. Stolecka-Warzecha A, Chmielewski Ł, Deda A. et al. The Influence of Carboxytherapy on Scar Reduction. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2022; 15: 2855–2872.
43. Summers BA, Overholt JL, Prabhakar NR. CO₂ and pH independently modulate L-type Ca(2+) current in rabbit carotid body glomus cells. *Journal of neurophysiology* 2002; 88(2): 604–612.
44. Takeshita K, Suzuki Y, Nishio K. et al. Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced nuclear factor- κ B activation. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2003; 29(1): 124–132.
45. Toriyama T, Kumada Y, Matsubara T. et al. Effect of artificial carbon dioxide foot bathing on critical limb ischemia (Fontaine IV) in peripheral arterial disease patients. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*. 2002; 21(4): 367–373.
46. Vannucci RC, Towfighi J, Heitjan DF. et al. Carbon dioxide protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic damage: an experimental study in the immature rat. *Pediatrics*. 1995; 95(6): 868–874.
47. Wang JH, Thampatty BP, Lin JS. et al. Mechanoregulation of gene expression in fibroblasts. *Gene*. 2007; 391(1-2): 1–15.
48. Wang Z, Su F, Bruhn A. et al. Acute hypercapnia improves indices of tissue oxygenation more than dobutamine in septic shock. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008; 177(2): 178–183.

Summary

VERSATILE APPLICATION OF CARBOXYTHERAPY IN MEDICINE

Shtroblia V.V., Filip S.S., Lutsenko R.V.

Key words: carboxytherapy, CO₂, Bohr effect, metabolism, homeostasis.

Carboxytherapy (based on the administration of carbon dioxide (CO₂)) is gaining more and more recognition nowadays both among doctors and patients, and its effects have been studied for many years. The direct administration of CO₂ induces vasodilation, leading to improved blood circulation and metabolic processes as well as the body inherent regenerative mechanisms. The impact of carboxytherapy on various medical conditions includes the generation of new capillaries, alleviation of hypoxia, and the release of oxygen and growth factors into tissues. CO₂ therapy stimulates fibroblasts to synthesize collagen and promote the formation of new blood vessels, a phenomenon known as neovascularization. Diverse methods of CO₂ administration have shown significant improvements in various pathological conditions by enhancing oxygenation, regulating tissue perfusion, and facilitating the reduction of fat cells. This literature review compiles studies that explore the potential benefits of carboxytherapy in the context of various medical conditions. Methods. The search for scientific information was conducted in the electronic databases PubMed and Google Scholar. Results: The literature provides a comprehensive understanding of the mechanisms underlying the action of CO₂ and the diverse medical applications in which it is employed. The analysis covers a wide spectrum of conditions and states where carboxytherapy demonstrates its utility. Conclusions. Carboxytherapy serves as a valuable tool for increasing blood flow, alleviating hypoxia, mitigating inflammation, and reducing oxidative stress. These attributes make carboxytherapy a promising addition to the treatment of various pathological processes. In the realm of medical therapy, carboxytherapy presents an effective and safe alternative to traditional pharmacotherapy, or it can complement existing treatment approaches, contributing to comprehensive patient care.