

С. М. ДРОГОВОЗ¹, Л. Б. ИВАНЦЫК¹, Ю. В. СТОЛЕТОВ¹, А. Л. ШТРОБЛЯ²,
А. В. КОНОНЕНКО¹, Е. В. ДРОГОВОЗ³ (Харьков, Ужгород)

ВОЗМОЖНОСТИ КАРБОКСИТЕРАПИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

¹ Национальный фармацевтический университет, Харьков; ² Ужгородский национальный университет; ³ Харьковский национальный университет
им. В. Н. Каразина <alecinkai@gmail.com>

Цель исследования – проанализировать механизмы действия и фармакодинамики карбокситерапии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС). **Материалы и методы.** Анализ отечественного и зарубежного опыта применения карбокситерапии при заболеваниях ССС. **Результаты и обсуждение.** В механизм действия карбокситерапии заложен принцип введения диоксида углерода (CO₂) в организм больного, благодаря которому можно устранить многие патологические нарушения. Ингаляционное и неингаляционное введение CO₂ используется в лечебных целях многие десятилетия. Эмпирическое (off label – вне инструкции) применение данной терапии со временем приобрело широкую клиническую доказательную базу. Имеется большое количество клинических доказательств эффективного применения карбокситерапии при многих патологических состояниях, в том числе и при заболеваниях ССС. Доказано, что введённый в организм CO₂ свободно проникает через мембраны клеток и оказывает антигипоксический, вазодилатирующий, гипотензивный, антиоксидантный, антиангинальный, противовоспалительный, спазмолитический и другие положительные эффекты. Следовательно, карбокситерапия способствует комплексу фармакологических эффектов, характерных традиционным антиангинальным, гипотензивным, спазмолитическим, анальгетическим и другим препаратам, широко применяемым при лечении заболеваний ССС. **Выводы.** Анализ отечественного и зарубежного опыта карбокситерапии показывает, что эффекты CO₂ при заболевании ССС достигаются за счёт улучшения оксигенации и микроциркуляции, антиангинального, противовоспалительного, гипотензивного, спазмолитического, антиоксидантного и болеутоляющего эффектов данного газа. Карбокситерапия является альтернативным, перспективным и безопасным методом лечения заболеваний ССС.

Ключевые слова: заболевания сердечно-сосудистой системы; карбокситерапия (CO₂); механизм действия, фармакологические эффекты и применение карбокситерапии в кардиологии.

Поиск новых альтернативных методов лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) остаётся актуальной проблемой фармакотерапии. Подобной альтернативой в настоящее время может стать карбокситерапия. В механизме её действия заложен принцип восполнения дефицита в организме диоксида углерода (CO₂), благодаря которому возможно устранить многие патологические нарушения, связанные с гипоксией, ишемией, спазмом, воспалением, болью и оксидативным стрессом [1, 5]. Инвазивное и неинвазивное введение в организм CO₂ используется в лечебных целях ни одно десятилетие. Сначала данная терапия осуществлялась эмпирически, затем этот опыт приобрёл широкую клиническую доказательную базу. Имеется большое количество экспериментальных и клинических научных работ с доказательствами применения карбокситерапии во многих областях медицины, в том числе и при заболеваниях ССС. CO₂, введённый в организм, свободно проходит через мембраны клеток и, благодаря комплексу биохимических и функциональных

изменений, оказывает антигипоксический, вазодилатирующий, антиангинальный, антиоксидантный, спазмолитический, противовоспалительный, анальгезирующий и другие положительные эффекты [2].

Цель исследования – проанализировать этиотропные и патогенетические возможности карбокситерапии при заболеваниях органов ССС.

Материалы и методы. Анализ отечественного и зарубежного опыта применения карбокситерапии при заболеваниях ССС.

Результаты и их обсуждение. В фармакотерапевтической основе карбокситерапии заложен принцип введения в организм диоксида углерода (CO_2), благодаря чему можно устранить многие патологические нарушения в организме больного. Ингаляционное или неингаляционное введение в организм CO_2 используется в лечебных целях многие десятилетия.

Антиишемический эффект карбокситерапии связан с «эффектом Вериге-Бора», вследствие которого после введения CO_2 происходит высвобождение O_2 из гемоглобина в тканях, что вызывает сдвиг вправо кислородно-гемоглобиновой (O_2 -Hb) кривой диссоциации, ответственной за снижение рН в тканях, повышение парциального давления кислорода ($p\text{O}_2$) и скорости кровотока в сосудах [5]. Эти эффекты карбокситерапии были подтверждены с помощью видеозаписи при внутривенной микроскопии подкожной клетчатки после введения CO_2 . Так, введение CO_2 в подкожную клетчатку вызывает локальную гиперкапнию тканей, которая способствует сосудорасширяющему эффекту, стимуляции неоангиогенеза (появлению новых капилляров), улучшению периферического кровообращения, перфузии и оксигенации тканей [4]. Вазодилатация при карбокситерапии также связана с прямым действием CO_2 на ангиорецепторы и высвобождением вазоактивных соединений: гистамина, ацетилхолина, серотонина и кининов. Данное действие CO_2 приводит к расширению коронарных сосудов, брадикардии, снижению артериального давления (АД) и улучшению трофики тканей [5]. Поэтому CO_2 -ванны традиционно применяются для лечения пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), особенно связанной с сопутствующей ишемической болезнью сердца (ИБС), так как CO_2 оказывает положительное влияние на функциональное состояние ССС, значительно снижая периферическое сосудистое сопротивление, что способствует гипотензивному и антиишемическому эффекту [2].

В экспериментальных исследованиях также доказано положительное влияние CO_2 -водяной ванны на кровоток в ишемизированной конечности крыс. Ишемию задней конечности крыс индуцировали окклюзией бедренной артерии в течение 2 нед. Затем данную конечность погружали в CO_2 -ванну при температуре 37°C в течение 4 нед на 20 мин каждый день в течение 5 дней в неделю. Пиковый, минимальный и средний кровоток в ишемизированной скелетной мышце крыс под воздействием CO_2 -терапии заметно увеличивался [19]. Эти изменения были связаны с увеличением ангиогенеза в мышцах, а также сопровождалось снижением вызванного ишемией повышенного уровня малонового диальдегида. Другие экспериментальные исследования продемонстрировали, что погружение ишемизированной конечности в воду, обогащённую CO_2 , вызывает NO-зависимое увеличение коллатеральной перфузии крови [12, 20].

В экспериментальных исследованиях также было установлено улучшение функции миокарда крыс под воздействием сухих CO_2 -ванн после моделирования инфаркта миокарда (ИМ), который у крыс воспроизводили путём перевязки коронарной артерии. Для этого тело крысы с ИМ от подмышечных впадин герметично заворачивали в полиэтиленовый пакет, который затем заполняли CO_2 . Данная процедура осуществлялась в течение 30 мин ежедневно 7 дней. Показатели при ИМ и окислительного стресса были значительно

меньше у крыс, леченных CO_2 , чем у крыс с ИМ без лечения. Через 7 дней после вызванного ИМ у крыс, леченных CO_2 , на 25 % были лучшими функциональные показатели левого желудочка, чем у нелеченые. Кроме того, у крыс, леченных CO_2 , были значительно ниже показатели, связанные с воспалением и фиброзом [24].

Таким образом, в экспериментальных исследованиях доказано, что карбокситерапия может быть потенциально полезной при ИМ и ишемии. Эти оригинальные исследования не только продемонстрировали кардиозащитное и антиоксидантное действие CO_2 , но и предоставили экспериментальные модели для изучения CO_2 -защитного действия при ишемии и гипоксии. В последующих сообщениях о кардиопротективном и антигипоксическом эффекте CO_2 показано, что CO_2 может повысить толерантность тканей к острой ишемии и гипоксии. Кроме того, доказано, что CO_2 улучшает ремоделирование сердца после ИМ и ускоряет процесс ангиогенеза при заболеваниях периферических артерий [16, 17].

В клинических условиях было подтверждено, что ингаляция CO_2 оказывает кардиозащитное действие при ИМ: уменьшаются маркёры воспаления и фиброза (мРНК и $\text{TGF-}\beta_1$). В частности, $\text{TGF-}\beta_1$ является цитокином, который участвует в развитии тканевого фиброза в различных органах, в том числе и в миокарде. Кроме того, доказано, что экспрессия мРНК и $\text{TGF-}\beta_1$ увеличивается в миокарде у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией, а также при ГБ и ИМ [15]. Следовательно, $\text{TGF-}\beta_1$ и мРНК могут быть фармакологической мишенью для воздействия CO_2 при карбокситерапии. Однако до сих пор не ясно, могут ли предварительные (профилактические) ингаляции CO_2 защитить кардиомиоциты от ишемического и гипоксического повреждения, так как вышеуказанные исследования продемонстрировали только возможное лечебное действие CO_2 на модели ишемии миокарда. До настоящего времени также не установлено, какие кардио- и ангиозащитные механизмы CO_2 являются ключевыми.

Известно, что эндотелиальный миорелаксирующий фактор NO является ключевой сосудорасширяющей молекулой, которая не только регулирует тонус сосудов, но и обладает антиоксидантным, противовоспалительным и антиагрегантным свойствами [7, 11]. Продукция NO тесно связана с активизацией молекул изоферментов (NOS) – синтазы оксида азота, которые, в свою очередь, способствуют образованию NO и являются показателем функции эндотелиальных клеток сосудов [8, 10]. Также изоферменты NOS способствуют ангиогенезу и подавлению процесса фиброза в миокарде при дисфункции сердца и повышенном АД [22]. Экспериментально и клинически доказано, что ингаляции CO_2 усиливают активизацию NOS, а повышенная активность этих изоферментов приводит к улучшению функции миокарда и сосудов [5, 6].

В свою очередь асимметричный диметиларгинин (АДМА) является ингибитором эндогенной NOS синтазы. Повышение концентрации АДМА (маркёра окислительного стресса) в плазме крови наблюдается у пациентов с классическими ССЗ, а также при наличии факторов риска: ГБ, сахарного диабета, ожирения. Установлены соотношения показателей риска неблагоприятных факторов ССЗ с повышенным значением АДМА, а также выраженная корреляция между повышенным уровнем АДМА и ранними маркёрами эндотелиальной дисфункции [23]. АДМА способен не только влиять на эндотелиальную дисфункцию, но и разобщает перенос электронов между NOS и L-аргинином [21]. Достоверная прогностическая ценность CO_2 в оценке риска ССЗ была подтверждена систематическим анализом значений АДМА у больных с ССЗ. Результаты этих исследований позволяют предположить, что профилактические ингаляции CO_2 могут предотвратить ИМ и другие ССЗ. Анализ результатов

вышеприведённых работ показывает, что ингаляции CO_2 могут оказывать антиишемическое действие за счёт активизации NOS при одновременном подавлении окислительного стресса и понижении уровня АДМА, что приводит к уменьшению размера зоны инфаркта.

Бальнеотерапия в источниках, содержащих высокую концентрацию CO_2 , в качестве СПА-терапии уже давно применяется для лечения различных заболеваний, в том числе ССЗ. Данное кардиопротекторное действие CO_2 зависит, прежде всего, от эффектов вазодилатации, оксигенации тканей, неоангиогенеза, вызванных CO_2 , который диффундирует из минеральной воды в организме больного через кожу [2, 9].

Следовательно, в клинической практике доказано, что купание в обогащённой CO_2 воде может быть полезным терапевтическим методом для пациентов с ССЗ. Однако система купания в воде, искусственно обогащённой CO_2 , многим больным недоступна для ремоделирования сердца после ИМ и уменьшения размера инфаркта из-за высокой стоимости установки аналогичных ванн и сложности их содержания, тогда как карбокситерапия – это простой и абсолютно безопасный метод, который позволяет закрепить лечебный эффект в течение длительного времени [5].

ГБ – самое распространённое в мире хроническое заболевание ССС [5]. Несмотря на современные знания и обширные клинические и экспериментальные исследования, причины ГБ остаются неизвестны примерно в 95 % всех случаев. Существует много факторов, которые по отдельности или в комбинации могут увеличить риск развития первичной ГБ [18]. Патологические механизмы, способствующие повышению АД, являются сложными и многообразными, включают воспаление, ригидность, кальцификацию и атеросклероз сосудов, а также снижение процессов вазодилатации, оксигенации, увеличение вазоконстрикции и потерю эластичности эндотелия [14]. Окислительный стресс, вызванный избыточным образованием активных форм кислорода (АФК) и понижением уровня NO, угнетает систему антиоксидантной защиты в органах ССС. Повышенная продукция АФК и/или ослабленные механизмы антиоксидантной защиты способствуют повреждению эндотелия и клеток неисчерченной мышечной ткани сосудов, что в итоге приводит к прогрессирующей дисфункции сосудов. Аналогичные нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза, характеризующиеся сниженной биодоступностью NO и повышенной продукцией АФК, вызывают эндотелиальную дисфункцию и часто отмечается у пациентов с ГБ [15].

Кроме того, с годами сосуды и сердце претерпевают возрастные и патологические изменения, поэтому они не способны обеспечить периферические ткани необходимым количеством кислорода, за счёт чего в тканях возникает гипоксия и ишемия. Чтобы приостановить эти процессы, в первую очередь, необходимо обеспечить ткани кислородом. Инвазивная (под- и внутрикожное введение CO_2) и неинвазивная (ванны) карбокситерапия направлены именно на решение этой проблемы. Применение карбокситерапии при заболеваниях органов ССС способствует расширению капилляров и мелких артерий, улучшению кровообращения и оксигенации органов, в том числе сердца, и повышению его устойчивости к физическим нагрузкам [1].

На тонус сосудов CO_2 действует последовательно, но в противоположных направлениях: во-первых, CO_2 , прямо и рефлекторно возбуждая сосудодвигательный центр через хеморецепторы, повышает АД; во-вторых, CO_2 , возбуждая п. vagus, снижает АД, оказывая прямое сосудорасширяющее действие. В результате происходит перераспределение крови в организме с расширением периферических сосудов, нормализуется венозный отток, расширяются коронарные сосуды, улучшается кровоснабжение миокарда, повышается минутный

объём крови. Кроме того, CO_2 , угнетая ангиотензин-превращающий фермент, усиливает компенсаторную активизацию синтеза депрессорного простагландина Е, брадикинина, дофамина, что способствует восстановлению системной гемодинамики [2].

Использование CO_2 для контрастной ангиографии свидетельствует о безопасности этого газа: он не вызывает образование тромбов [13]. CO_2 можно использовать при внутрисосудистых болюсных инъекциях до 100 мл и непрерывных инъекциях от 20 до 30 мл без побочных реакций [5].

Следовательно, учитывая данные фармакологических и клинических особенностей действия CO_2 на сосуды и сердце и его безопасность, карбокситерапия является дополнительным и альтернативным методом в комплексном лечении заболеваний ССС, например, стенокардии; ИМ в фазе выздоровления (для улучшения коронарного кровотока, устранения ишемии и гипоксии, нормализации процессов метаболизма в миокарде); при пороках сердца; ГБ I–II стадии вне криза; симптоматическая АГ; нейроциркуляторная дистония по гипотензивному, кардиальному, аритмическому или смешанному типу; облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей; тромбофлебит в стадии ремиссии; телеангиэктазия (сосудистые звёздочки); синдром Рейно и Бюргера; эндартериит; лимфатический или венозный отёк; атеросклероз [13]. Увеличивая скорость лимфатического дренажа, карбокситерапия обеспечивает положительные результаты при лимфэдеме (состояние, сопровождающееся нарастающим отёком мягких тканей) [3].

Карбокситерапия при венозной или лимфатической недостаточности стимулирует артериальную, венозную и лимфатическую микроциркуляцию при органической или функциональной артериопатии и микроагнииопатии: CO_2 , вводимый инвазивно, мгновенно вызывает расширение сосудов и усиливает местное кровообращение, в 3 раза и более повышая концентрацию кислорода в тканях [5]. В ангиологии и флебологии карбокситерапия считается одной из эффективных лечебных процедур для устранения или облегчения симптомов варикозной болезни, при хронической венозной недостаточности, трофических язвах различного происхождения (диабетических, ишемических), функциональных и органических поражениях сосудов (ишемии) нижних конечностей, акроцианозе, периферических окклюзионных артериальных заболеваниях, а также при осложнениях ССС, возникающих вследствие сахарного диабета [20–22]. Однако для широкого клинического применения карбокситерапии при ССЗ необходимы дальнейшие исследования, чтобы адекватно изучить более точные (биохимические и клинические) кардио- и ангиозащитные механизмы, лежащие в основе влияния CO_2 на функции миокарда и сосудов [9].

Выводы. Анализ экспериментальных и клинических данных литературы о возможности применения карбокситерапии при заболеваниях ССС позволяет сделать следующие выводы: 1. Карбокситерапия может выступать дополнительным, эффективным и безопасным терапевтическим методом в комплексном лечении ССЗ, направленным на саморегуляцию и восстановление гомеостаза. 2. Эффект карбокситерапии достигается в основном путем улучшения оксигенации, неоангиогенеза, микроциркуляции (на уровне артериол, прекапиллярных сосудов), стимуляции репаративных и метаболических процессов. 3. Кардио- и ангиопротекторное действие карбокситерапии обеспечивается антиишемическим, антигипоксическим, антиангинальным, противовоспалительным, антиоксидантным, гипотензивным, спазмолитическим и болеутоляющим эффектами CO_2 . 4. Клиническое применение карбокситерапии для лечения заболеваний ССС требует проведения дальнейшего доклинического и клинического изучения с целью оптимизации её как метода фармакотерапии.

Конфликта интересов нет.

Список литературы

1. Дроговоз С. М. Карбокситерапия: механизмы, эффекты, применения: Справочник. – Харьков: Титул, 2019. – 192 с.
2. Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Зупанец М. В. и др. Карбокситерапия – альтернатива традиционной фармакотерапии // Клини. фармакология. – 2016. – Т. 20, № 1. – С. 2–17.
3. Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Зупанец М. В. и др. Уникальность фармакотерапевтических возможностей углекислого газа (карбокситерапии) // Рац. фармакотерапия. – 2016. – Т. 38, № 1. – С. 37–39.
4. Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Кононенко А. В. и др. Механизм действия карбокситерапии // Фармакология и лекарственная токсикология. – 2016. – Т. 51, № 6. – С. 12–20.
5. Дроговоз С. М., Штрыголь С. Ю., Кононенко А. В. и др. Фармакологическое обоснование карбокситерапии (СО₂-терапии) // Фармакология и лекарственная токсикология. – 2017. – Т. 52, № 1. – С. 73–78.
6. Зав'ялова О. Р. Застосування вуглекислого газу в медичній реабілітації // Медична гідрологія і реабілітація. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 72–83.
7. Иванкин Б. Т., Драпкина О. М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 376 с.
8. Кузнецова В. Л., Соловьёва А. Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия // Современ. проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 24–29.
9. Львова Н. В., Тупицина Л. Л., Бадалов Н. Г. и др. Влияние углекислотных ванн, различающихся по общим уровням минерализации, на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы пациентов с гипертонической болезнью, связанной с ишемической болезнью сердца // Вопр. курортол. физиотер. лек. физ. культ. – 2013. – Т. 6. – С. 14–17.
10. Манухана Е. Б., Дауни Х. Ф., Маклет Р. Т. и др. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестн. РАНН. – 2007. – № 2. – С. 25–27.
11. Соловьёва А. Г., Кузнецова В. Л., Перетягин С. П. и др. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления // Вестн. Рос. воен.-мед. akad. – 2016. – Т. 53, № 1. – С. 228–233.
1. Drogovoz S. M. Karboksiterapiya: mekhanizmy, efekty, primeneniya: Spravochnik. – Har'kov: Titul, 2019. – 192 p.
2. Drogovoz S. M., Shtrygol' S. Yu., Zupanec M. V. i dr. Karboksiterapiya – al'ternativa tradicijnoj farmakoterapii // Klin. farmakologiya. – 2016. – T. 20, № 1. – P. 2–17.
3. Drogovoz S. M., Shtrygol' S. Yu., Zupanec M. V. i dr. Unikal'nost' farmakoterapevticheskix vozmozhnostej uglekislogo gaza (karboksiterapii) // Rac. farmakoterapiya. – 2016. – T. 38, № 1. – P. 37–39.
4. Drogovoz S. M., Shtrygol' S. Yu., Kononenko A. V. i dr. Mekhanizm dejstviya karboksiterapii // Farmakologiya i lekarstvennaya toksikologiya. – 2016. – T. 51, № 6. – P. 12–20.
5. Drogovoz S. M., Shtrygol' S. Yu., Kononenko A. V. i dr. Farmakologicheskoe obosnovanie karboksiterapii (SO₂-terapii) // Farmakologiya i lekarstvennaya toksikologiya. – 2017. – T. 52, № 1. – P. 73–78.
6. Zav'yalova O. R. Zastosuvannya vuglekislogo gazu v medichnij rehabilitacii // Medichna gidrologiya i rehabilitaciya. – 2011. – T. 9, № 1. – P. 72–83.
7. Ivankin B. T., Drapkina O. M. Klinicheskoe znachenie oksida azota i belkov teploвого shoka. – M.: GEOTAR-Media, 2011. – 376 p.
8. Kuznecova V. L., Solov'yova A. G. Oksid azota: svoystva, biologicheskaya rol', mekhanizmy dejstviya // Sovrem. problemy nauki i obrazovaniya. – 2015. – № 4. – P. 24–29.
9. L'vova N. V., Tupicina L. L., Badalov N. G. i dr. Vliyanie uglekislotnyh vann, razlichayushchihsya po obshchim urovnjam mineralizacii, na funkcionall'noe sostoyanie serdechno-sosudistoj sistemy pacien-tov s gipertonicheskoj boleznju, svyazanoj s ishemicheskoj bolezn'yu serdca // Vopr. kurortol. fizioter. lek. fiz. kul't. – 2013. – T. 6. – P. 14–17.
10. Manuhana E. B., Dauni H. F., Maklet R. T. i dr. Zashchitnye i povrezhdayushchie efekty periodicheskoj gipoksii: rol' oksida azota // Vestn. RANN. – 2007. – № 2. – P. 25–27.
11. Solov'yova A. G., Kuznecova V. L., Peretyagin S. P. i dr. Rol' oksida azota v processah svobodnoradikal'nogo okisleniya // Vestn. Ros. voen.-med. akad. – 2016. – T. 53, № 1. – P. 228–233.

12. Akahane S., Sakai Y., Uekha T. et al. The use of percutaneous carbon dioxide accelerates the recovery of muscle injury in rats // *Int. Ortop.* – 2017. – Vol. 41, N 5. – P. 1007–1015. – doi: 10.1007/s00264-017-3417-2.
13. Cho K. J. Carbon dioxide angiography: Scientific principles and practice // *J. Vasc. Specialist. Int.* – 2015. – Vol. 31, N 3. – P. 67–80. – doi: 10.5758/vsi.2015.31.3.67.
14. Criado E., Upchurch G., Young K. et al. Endovascular restoration of aortic aneurysm using carbon dioxide angiography in patients with renal failure // *J. Vasc. Surg.* – 2012. – Vol. 55, N 6. – P. 1570–1575. – doi: 10.1016/j.jvs.2011.11.1.142.
15. Lankhorst S., Kappers M., Esch J. et al. Arterial hypertension with inhibition of vascular endothelial growth factor: focus on nitric oxide, endothelin-1 and oxidative stress // *Antioxidant redox signal.* – 2014. – Vol. 20, N 1. – P. 135–145. – doi: 10.1089/ars.2013.5244.
16. Nemeth B., Kiss I., Aytay B. et al. Percutaneous carbon dioxide therapy can reduce peripheral vascular resistance in hypertensive patients // *In Vivo.* – 2018. – Vol. 32, N 6. – P. 1555–1559. – doi: 10.21873/invivo.11414.
17. Ranucci M., Carboni G., Kotza M. et al. Carbon dioxide production during cardiopulmonary bypass: pathophysiology, measure and clinical relevance // *Perfusion.* – 2017. – Vol. 32, N 1. – P. 4–12. – doi: 10.1177/0267659116659919.
18. Togliatto G., Lombardo G., Brizzi M. The future problem of reactive oxygen species (ROS) in hypertension from the bench to the bed // *J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, N 9. – P. 345–361. – doi: 10.3390/ijms18091988.
19. Sönmez A., Yaman M., Yalçın O. et al. Carbon dioxide therapy increases capillary formation on occasional leathery rags in rats // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2009. – Vol. 62, N 7. – P. 236–239. – doi: 10.1016/j.bjps.2009.01.01.067.
20. Ueha T., Sakai Y., Niikura T. et al. Effect of percutaneous carbon (CO₂) on skeletal muscle // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2011. – Vol. 407, N 1. – P. 1478–1480. – doi: 10.1016/j.bbrc.2011.02.128.
21. Villanueva C., Giulivi C. Subcellular and cell locations of nitric oxide Synthase soformis as determinants as of healths and disease // *Free Radical Biology and Med.* – 2010. – Vol. 49, N 3. – P. 307–316. – doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.004.
22. Xu Y., Elimban, Dhalla N. Carbon dioxide water bath increases peripheral blood flow through the development of angiogenesis // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 95, N 8. – P. 938–944. – doi: 10.1139/cjpp-2017-0125.
23. Xuan S., Tien K., Li X. et al. Levels from asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis based on 4713 participants // *Eur. J. Previous. Cardiol.* – 2016. – Vol. 23, N 5. – P. 502–510. – doi: 10.1177/2047487315586094.
24. Yamaguchi T., Yamazaki T., Nakamura Y. et al. Percutaneous carbon dioxide mist treatment has a protective effects in experimental myocardial infarction // *J. of Pharmacological Sciences.* – 2015. – Vol. 127, N 4. – P. 474–480. – doi: 10.1016/j.jpsh.2015.03.009.

МОЖЛИВОСТІ КАРБОКСИТЕРАПІЇ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ

С. М. Дроговоз, Л. Б. Іванчик, А. Л. Штробля, Ю. В. Столєтов,
А. В. Кононенко, К. В. Дроговоз (Харків, Ужгород)

Мета дослідження – проаналізувати механізми дії та фармакодинаміки карбокситерапії при захворюваннях серцево-судинної системи (ССС). **Матеріали і методи.** Аналіз вітчизняного та зарубіжного досвіду застосування карбокситерапії при захворюваннях серцево-судинної системи. **Результати і обговорення.** У фармакотерапевтичному механізмі дії карбокситерапії закладений принцип введення діоксиду вуглецю (СО₂), завдяки цьому можна усунути багато патологічних порушень в організмі хворого. Інгаляційне і неінгаляційне введення в організм СО₂ використовується з лікувальною метою багато десятків років. Емпіричне застосування цієї терапії з часом придбало широку клінічну доказову базу. Є велика кількість клінічних доказів ефективного застосування карбокситерапії у багатьох областях медицини, у тому числі і при захворюваннях ССС. Доведено, що СО₂ введений в організм вільно проникає через мембрани клітин і проявляє антигіпоксичний, вазодилатуючий, антиоксидантний, антишемічний, спазмолітичний та інші позитивні ефекти. Таким

чином, карбокситерапія сприяє комплексу фармакологічних ефектів, характерних традиційним антиангінальним, гіпотензивним, спазмолітичним та іншим препаратам, які широко застосовують при лікуванні захворювань ССС. **Висновки.** Аналіз вітчизняного та зарубіжного досвіду карбокситерапії показує, що ефекти CO₂ при захворюванні серцево-судинної системи досягаються за рахунок поліпшення оксигенації та мікроциркуляції, антиангінального, протизапального, гіпотензивного, спазмолітичного, антиоксидантного і знеболювального ефектів даного газу. Карбокситерапія є альтернативним, перспективним і безпечним методом лікування захворювань серцево-судинної системи.

Ключові слова: захворювання серцево-судинної системи; карбокситерапія (CO₂); механізм дії; фармакологічні ефекти; застосування CO₂ в кардіології.

POSSIBILITIES OF CARBOXYTHERAPY FOR DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

*S. M. Drogovoz¹, L. B. Ivantsyk¹, A. L. Shtroblya², Yu. V. Stoletov¹,
A. V. Kononenko¹, K. V. Drogovoz³* (Kharkiv, Uzhgorod; Ukraine)

¹ National University of Pharmacy, Kharkiv; ² Uzhgorod National University, Uzhgorod;

³ V. N. Karazin Kharkiv National University

The aim of the study was to analyze the mechanisms of action and pharmacodynamics of carboxytherapy in diseases of the cardiovascular system (CVS). **Materials and methods.** An analysis of domestic and foreign experience in the use of carboxytherapy for diseases of CVS. **Results and discussions.** The mechanism of action of carboxytherapy is based on the principle of the introduction of carbon dioxide (CO₂) in the patient's body, due to which many pathological disorders can be eliminated. Inhalation and non-inhalation introduction of CO₂ into the body has been used for medicinal purposes for many decades. The empirical (off label) use of this therapy in course of time has gained a wide clinical evidence base. There is a large amount of clinical evidence in the world of the effective use of carboxytherapy in many fields of medicine, including those with CVS diseases. It is proved that CO₂ introduced into the body penetrates freely through cell membranes and has antihypoxic, vasodilating, antioxidant, anti-ischemic, antispasmodic and other positive effects. Therefore, carboxytherapy contributes to a complex of pharmacological effects inherent of traditional antianginal, hypotensive, antispasmodic and other drugs that are widely used in the treatment of CVS diseases. **Conclusions.** An analysis of domestic and foreign experience in carboxytherapy shows that the effects of CO₂ in diseases of the CVS are achieved by improving oxygenation and microcirculation, anti-anginal, anti-inflammatory, antihypertensive, antispasmodic, anti-oxidant, and analgesic effects of this gas. Carboxytherapy is an alternative, promising and safe method of treating diseases of the cardiovascular system.

Key words: cardiovascular system diseases (CVD); carboxytherapy (CO₂); the mechanism of action; pharmacological effects and the use of CO₂ in cardiology.