

УДК: 612.13+612.213+612.223.11

DOI: 10.31651/2076-5835-2018-1-2019-2-3-19

Завгородня В. А.

ВПЛИВ РІЗНИХ РІВНІВ CO₂ НА ГЕМОДИНАМІКУ: АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Проаналізована наукова література, щодо впливу гіпер- і гіпокапнії на центральну та периферичну гемодинаміку людини. Показані зміни опору резистивних судин та швидкості кровотоку при різних рівнях CO₂ в артеріальній крові. Відмічено, що на відміну від прямого судинорозширювального впливу на коронарний кровообіг, гіперкапнія викликає звуження судин у легеневому кровообігу. Також спостерігається реактивність варіабельність серцевого ритму, частоти серцевих скорочень і роботи серця при таких впливах.

За сучасними даними чиста зміна серцевої діяльності під час гіперкапнії залежить від балансу між прямим гальмуючим ефектом CO₂ та компенсаторними корективами, опосередкованими шляхами хеморефлексу. Охарактеризовані прояви та механізми дії карбон (IV) оксиду на серцево-судинну систему. Оскільки зменшення концентрації вуглекислого газу в крові приводить до збільшення спорідненості кисню до гемоглобіну, а отже до розвитку гіпоксії з усіма її наслідками, показано порівняно більшу важливість CO₂ для регулювання мозкового кровотоку ніж O₂. Описані механізми активації оксиду азоту при гіперкапнічних станах та його участь у вазодилатації. Показані сфери застосування контролю рівня карбон (IV) оксиду та можливі порушення при коливаннях його концентрації.

Ключові слова: гіперкапнія, гіпокапнія, CO₂, гемодинаміка, респіраторний алкалоз, гіпервентиляція.

Постановка проблеми. Всупереч загальновідомій думці, що вуглекислий газ шкідливий для людини, на коливання його концентрації лише на 0,1% організм відразу реагує і, завдяки включенню десятків компенсаторних механізмів, повертає його до норми. Нормокапнія – це стан, при якому концентрація вуглекислого газу в артеріальній крові відповідає 35-45 мм рт. ст. [1, 2]. Оптимальний рівень карбон (IV) оксиду в крові, при якому кровопостачання життєво важливих органів здійснюється на 100% знаходиться в межах від 6% до 6,5% [3, 4], а за деякими джерелами становить 5,6% [5]. Концентрація CO₂ від 4,5% до 4% вважається зоною ризику, а 4-3,6% – зоною хвороб. Подальше його зниження від 3,6% до 3% говорить про можливість виникнення небезпечних для життя захворювань. З цього випливає, що рівень вуглекислого газу в артеріальній крові є найважливішим інформаційно-діагностичним показником, а розробка ефективних способів його нормалізації сприятиме ефективному підтриманню здоров'я [6]. Для збереження вмісту CO₂ в нормі існують наступні механізми: спазм бронхів і судин, збільшення продукції холестерину в печінці, як біологічного ізолятора, що ущільнює клітинні мембрани в легенях і судинах, зниження артеріального тиску (гіпотонія), яка призводить до зменшення виведення карбон (IV) оксиду [7].

Найбільш суттєві фізіологічні зміни в організмі виникають при гіперкапнічних впливах на організм. Гіперкапнія – це стан, при якому спостерігається надлишок вуглекислого газу в крові (концентрація його більша за 45 мм рт. ст.). Однією з причин виникнення гіперкапнії, вважають, є погана вентиляція в офісних приміщеннях [8, 9]. Гіпокапнія ж супроводжується зниженням напруження CO₂ в артеріальній крові (≤ 35 мм рт. ст), що виникає внаслідок гіподинамії (гіпокінезії) – нестачі фізичних навантажень, стресів, при глибокому прискороеному диханні (гіпервентиляції), викликане підвищеною стимуляцією центральної нервової системи (гіпертермія, біль, страх, тривожність, гіпоксемія/гіпоксія, прийом ліків, або після інтенсивних занять

спортом). Проявляється симптомами марення, оніміння, поколювання, аритмії, сухість в роті [10, 11, 12, 13, 14].

Гіпервентиляційна гіпокапнія провокує респіраторний алкалоз, а наступні зміни іонів у крові можуть спричинити порушення провідності та збудливості міокарда, що призводить до аритмій та навіть серцевої недостатності. Крім того, гіпокапнія обмежує мозковий кровообіг, що може супроводжуватися ейфорією та втратою свідомості. Це небезпечний компонент високогірної хвороби [15]. З гіпервентиляцією, викликаною лихоманкою, можуть бути пов'язані фебрильні судоми, а гіпокапнія, що виникає внаслідок цього, ймовірно є причиною появи судом [16]. За співвідношенням хвилиної вентиляції до одиниці вироблення вуглекислого газу (VE/VCO_2) під час фізичних навантажень можна виявити хворих із синдромом гіпервентиляції [17]. Значення $etCO_2$ нижче 2,6 кПа (20 мм рт.ст.) використовують для швидкої діагностики внутрішньоанестетичних гострих реакцій гіперчутливості, що може полегшити раннє лікування, оскільки у дослідженнях Gouel-Chéron зі співавт. [18] низький $etCO_2$ був єдиним фактором, здатним відрізнити легкий їх рівень від важкого.

Ретроспективні дослідження визначили, що гіпокапнія негативно впливає на пацієнтів відділення інтенсивної терапії, які перенесли зупинку серця, та супроводжується неврологічними і летальними наслідками. В той час, як гіперкапнія пов'язана зі швидшим виздоровленням у таких хворих [19]. Гіпервентиляція часто зустрічається у пацієнтів із персистуючою комою після тяжкої мозкової травми (загальний показник: 69%) [20]. В деяких дослідженнях [21] спостереження за ходом хірургічної операції по відеозапису призводило до підвищення частоти дихання і зниження $etCO_2$ у жінок.

При цьому виникали суттєві зрушення і в гемодинаміці. Разом з тим існують дані, що гіперкапнія покращує перфузію та оксигенацію тканин. Тому клініцисти викликають легку до помірної гіперкапнії під час реперфузійних станів, таких як велика судинна хірургія, трансплантація органів та тканин, які проводять з низьким середнім артеріальним тиском для контролю кровотечі [22]. Отже, дослідження гіпервентиляції та гіперкапнії на організм людини досить численні та обумовлені її наявністю при життєдіяльності, а також застосуванням з метою діагностики, корекції і прогнозування функціонального стану, в медицині, психології.

Мета статті: проаналізувати наукову літературу, щодо впливу різних рівнів вуглекислого газу на центральну та периферичну гемодинаміку людини.

Виклад основного матеріалу

Молекулярний карбон (IV) оксид легко проходить через гематоенцефалічний бар'єр та діє на центральні хеморецептори довгастого мозку. Відомо, що у довгастому мозку знаходиться ретротрапезоїдне ядро та рострально-медулярне рафе, які опосередковують адаптаційні зміни в диханні. Ядро складається з двостороннього скупчення глутаматергічних нейронів, що реагують на підвищення місцевого PCO_2 за допомогою клітинно-автономних та паракринних (гліальних) механізмів і отримують додаткову сенсорну інформацію від каротидних тіл. Каротидні тіла безпосередньо та опосередковано стимулюють центр дихання, активуючи ретротрапезоїдне ядро (нормо-або гіперкапнічні умови). При респіраторному алкалозі (гіпоксії) нейрони цього ядра не активуються, а збуджуючий ефект від сонних тіл пригнічується. З іншого боку, пригнічення нейронів ретротрапезоїдного ядра швидко запускає компенсаторне збільшення активності каротидного тіла.

Таким чином, у свідомих ссавців дихання підлягає подвійній і взаємозалежній регуляції зворотного зв'язку хеморецепторами. Залежно від обставин, активність

каротидних тіл та ретротрапезоїдного ядра змінюється в однакових або протилежних напрямках, створюючи адитивний чи компенсаторний вплив на дихання. Ці взаємодії опосередковуються або через зміни в газах крові, або через нейрональні зв'язки стовбура мозку, але їх кінцева дія незмінно полягає в мінімізації артеріальних коливань. До складу цього ядра також входять астроцити, які впливають на вивільнення АТФ залежно від зміни CO_2/H^+ для посилення активності хіміочутливих нейронів. Збільшення вуглекислого газу сприяє виділенню АТФ з клітини, це призводить до його руйнування в позаклітинному просторі та звільненню аденозину, що є потужним нейромоделюатором та служить для обмеження функцій хеморецепторів, таким чином пригнічуючи гіпервентиляцію. Вважають, що рострально-медулярне рафе, в якому переважають серотонінергічні нейрони, відіграє провідну роль у регуляції вуглекислого газу. Разом з тим CO_2 впливає на периферичні хеморецептори дуги аорти. За оцінками, 80% вуглекислого газу сприймається центральними хеморецепторами, тоді як 20% – периферичними [23, 24, 25, 26]. Досліджено, що у молодих чоловіків гіпервентиляція, пов'язана з гіпертермією, спричиненою фізичними вправами, переважно не опосередковується каротидними хеморецепторами [27].

Введений в організм CO_2 створює стан гіперкапнії, який супроводжується вазодилатацією, що є результатом його прямої дії на гладком'язові клітини артерій, збільшенням капілярного кровотоку і, як наслідок, посилення оксигенації тканин. Також карбон (IV) оксид стимулює секрецію факторів росту, таких як фактор росту ендотелію судин, що призводить до утворення нових кровоносних судин (неоваскуляризації) та реваскуляризації. Вважають, що ендотеліальні клітини є автономним серцево-судинним ендокринним органом, який виконує ряд важливих функцій [28]. Вони є антикоагуляційним бар'єром між кровотоком і периферичними тканинами, регулюють кровотік, місцеве запалення і проліферацію судинних клітин [29]. Ендотелій бере участь у фібринолізі та регуляції імунних реакцій, у вивільненні вазоактивних речовин і дезагрегантів. Клітини ендотелію мають власну ферментативну активність, впливають на клітини гладеньких м'язів, захищаючи від дії вазоконстрикторів, мають рецептори, які сприймають механічні (тиск крові, швидкість кровотоку) та хімічні (рівень гормонів, медіаторів, метаболітів, PO_2) сигнали. Вивчення ролі ендотелію в патогенезі серцево-судинних захворювань привело до розуміння, що ендотелій регулює не тільки периферичний кровообіг, а й інші важливі функції [30, 31]. Втрата функції ендотелію передуює судинним захворюванням [32, 33]. Щоб уникнути цього, потрібно в першу чергу приділяти увагу харчуванню: тривале вживання висококалорійної та жирної їжі може викликати його дисфункцію, що є основним фактором розвитку метаболічного синдрому і патологічних наслідків, включаючи атеросклероз, діабет і гіпертонію. Навпаки, антиоксидантні молекули і поліфеноли, отримані з рослин, виявляють позитивний вплив на функцію ендотелію [29]. На стан ендотеліальних клітин судин також впливає космічне випромінювання: доведено, що рівень смертності від серцево-судинних захворювань у космонавтів 4-5 разів вищий [34]. Виявлено три групи моноцитів, які по різному впливають на функцію макро- і мікросудинних ендотеліоцитів [35].

Серед великої кількості біологічно активних речовин, що виробляються ендотелієм, найважливішим є оксид азоту – NO – це газоподібна сполука з вільним неспареним електроном на зовнішній π -орбіталі, яка за своєю хімічною природою належить до двохатомних нейтральних молекул. Завдяки своїм малим розмірам і відсутності заряду, ця молекула володіє високою проникністю через мембрани субклітинних структур і клітин. Молекули оксиду азоту здатні до вільної дифузії в різних біологічних середовищах, тривалість існування таких молекул достатньо значна [36]. Сьогодні це найдосліджувана молекула, залучена до регуляції серцево-

судинної системи. У 1998 році троє американців – Ферчготт, Ігнаро і Мюрад – були удостоєні премії Нобелівського комітету з фізіології «за відкриття, що стосуються оксиду азоту як сигнальної молекули в серцево-судинній системі». З'ясувалося, що NO є універсальним біологічним регулятором і міститься практично у всіх тканинах людського організму. Ефект впливу визначається концентрацією оксиду азоту. Невелика фізіологічна концентрація NO ($<10^{-6}$ М) надає цито- і нейропротекторну дію (інгібування активності тромбоцитів, антипроліферативна, антиапоптична, антиоксидантна, протизапальна). Високі концентрації оксиду азоту викликають цитотоксичний, антибактеріальний, противірусний, протигрибковий вплив та активують запальні процеси. В організмі людини NO синтезується з амінокислоти L-аргініну, яка окислюється атомом кисню в присутності NO-синтази (NOS). Він активує в клітинах гладеньких м'язів гуанілатциклазу, яка стимулює синтез гуанозин-3,5-циклічного монофосфату (ц-ГМФ), що обумовлює вазодилатацію. Вивільнення оксиду азоту відбувається шляхом прямого впливу CO_2 на ендотелій судин. Разом з тим стимулом для активації ендотеліальної NOS може бути мобілізація кальцію внаслідок підвищення концентрації H^+ . Відкриття чутливих до АТФ калієвих каналів (K_{ATP} -каналів) викликає гіперполяризацію клітин гладких м'язів судин. Гіперполяризація гальмує потрапляння Ca^{2+} через залежні від напруги Ca^{2+} -канали, що призводить до розширення судин [37, 38, 39].

Оксид азоту впливає на цереброваскулярну реактивність CO_2 [40]. Можна припустити, що коронарний судинозвужувальний ефект гіпокапнії може включати зниження активності NO та закриття K_{ATP} - та K_v -каналів [41]. Характерною особливістю NO є здатність швидко (менш ніж за 5 секунд) дифундувати через мембрану клітини, яка його синтезувала, в міжклітинний простір і легко проникати в клітини-мішені. Усередині клітини він активує одні ензими і пригнічує інші, таким чином, беручи участь в регуляції клітинних функцій. По суті, оксид азоту є локальним тканинним гормоном.

Цілий ряд наукових досліджень довели участь NO в багатьох фізіологічних процесах: підтримці серцево-судинного гомеостазу, впливі на тонус судин, проліферації клітин гладких м'язів, міграції та адгезії лейкоцитів і тромбоцитів [42, 43]. Встановлено, що eNOS захищає від патологічного ремоделювання судин, гіпертонії і атеросклерозу. Крім того, знижена експресія і порушення регуляції eNOS, які призводять до зменшення біодоступності оксиду азоту і збільшення продукції супероксиду замість нього, збільшують тяжкість серцево-судинних захворювань. При нормальному функціонуванні ендотелію NO пригнічує утворення комплексів окисленого холестерину з ліпопротеїдами низької щільності (ЛПНЩ), попереджає вазоконстрикторні ефекти тромбоксану A_2 , серотоніну, що виділяються тромбоцитами, знижує стабільність мРНК моноцитарного хемотаксичного фактора, перешкоджає адгезії та агрегації тромбоцитів (ц-ГМФ-залежний механізм), пригнічує експресію прозапальних генів (NF- κ B) [44, 45, 46].

При тривалій дії різноманітних ушкоджуючих факторів (гіпоксія, інтоксикація, запалення, гемодинамічні перенавантаження) відбувається поступове виснаження та спотворення компенсаторної дилатуючої властивості ендотелію. Дисфункція судинного ендотелію спостерігається у осіб з підвищеним артеріальним тиском, яка проявляється у вигляді збільшення жорсткості судинної стінки. Припускають, що систематичні фізичні навантаження динамічного характеру сприяють підвищенню ендотелій-залежної релаксації судин [47, 48].

Вуглекислий газ у фізіологічних концентраціях впливає на тонус гладенької мускулатури, розширює дрібні артерії та капіляри, там де вони спазмовані, нормалізує тонус вен, знімає спазм і тонізує атонічні гладенькі м'язи всіх органів. Зменшує

в'язкість колоїдних розчинів, що сприяє покращенню обміну речовин, підвищення швидкості усіх біохімічних процесів [5].

Зменшення концентрації CO_2 в крові приводить до збільшення спорідненості кисню до гемоглобіну, а отже до розвитку гіпоксії з усіма її наслідками. Пороговою вважають гіпоксію при диханні газовою сумішшю з 17-13% кисню, за якої насичення крові O_2 знижується до 85% [48, 49, 50]. Суперечливість цих двох хемостилулів представляє складність у кількісній оцінці гемодинамічної реактивності, так як гіпоксія викликає мозкову вазодилатацію, тоді як гіпокапнія, спричинена диханням, викликає звуження судин. Однак, дослідження Willie чітко показує порівняно більшу важливість CO_2 для регулювання мозкового кровотоку [51, 52].

Встановлено, що у кровоносному руслі H^+ (рН: 7,2-6,6) та CO_2 (5% та 10%) викликають артеріальну вазодилатацію. Тоді як введення 15% CO_2 викликає звуження судин, а локалізоване застосування H^+ призводить до дилатації артерій. Одночасне застосування CO_2 та H^+ не призводить до прогнозованих адитивних ефектів. Зважаючи на їх потенціал до взаємодії, значення CO_2 та H^+ може полягати в їх здатності змінювати дію інших вазодилаторів [53].

Церебральна судинна система чутлива до зміни як артеріального вуглекислого газу (PaCO_2), так і кисню (PaO_2), завдяки чому гіперкапнія/гіпоксія збільшує, а гіпокапнія/гіпероксія зменшує глобальний мозковий кровотік [54, 55]. Реакція швидкості мозкового кровотоку на зміну концентрації карбон (IV) оксиду обумовлена змінами опору церебральних резистивних судин, механізм яких вивчений не повністю. У здорових людей відповідь мозкового кровотоку на зміну CO_2 (від гіпокапнії до гіперкапнії) представлена сигмоподібною або лінійною залежністю. Разом з тим, у дослідженнях Duffin зі співавт. досліджено, що судинному руслу притаманне сигмоїдальне зниження опору у відповідь на прогресуюче підвищення рівня вуглекислого газу [27, 56]. При гіпокапнії відзначено значне падіння швидкості кровотоку середньої мозкової артерії та префронтальної церебральної оксигенації [57]. Вазодилатація при введенні карбон (IV) оксиду можлива за рахунок накопичення протонів водню і активації K^+ -каналів в судинних гладком'язових клітинах з подальшою судинною релаксацією. Вуглекислий газ також підвищує артеріальний тиск (при зворотньому диханні більше 2 хв), що може привести до збільшення перфузного тиску на фоні зриву авторегуляції і впливати на швидкість мозкового кровотоку.

Таким чином, було виявлено поріг PetCO_2 (42 мм рт. ст.), до досягнення якого посилення мозкового кровотоку відображає істинну цереброваскулярну реактивність на вуглекислий газ, не залежну від зміни системного артеріального тиску, а після – може бути обумовлено не тільки вазодилатуючим ефектом карбон (IV) оксиду, але і збільшенням перфузійного тиску при рості системного АТ [58, 59]. Вважають, що підвищення тонуусу церебральних артерій під дією гіпокапнії є компенсаторним механізмом у відповідь на зменшення ЧСС і пульсового кровонаповнення. Вуглекислота гуморально і рефлексорно з хеморецепторів судинних зон надає стимулюючий вплив на ретикулярну формацію стовбура, а потім на кору головного мозку.

Встановлено [60], що фізичні вправи, які супроводжуються гіпервентиляцією, збільшують мозковий кровотік, що паралельно залежить від PetCO_2 , більшою мірою у дорослих. У дітей при таких впливах мозковий кровотік змінюється менше, спостерігається менша гіпокапнія, що свідчить про вікові регуляторні механізми мозкового кровотоку під час фізичних навантажень. Разом з тим, підвищення CO_2 до 0,7-1,2 % протягом 23 днів сприяє підвищенню швидкості мозкового кровотоку на 35% у порівнянні з фоном протягом перших 1-3 днів, після чого цей показник поступово знижується до попереднього рівня. Залежні від часу зміни судинної реактивності

можуть бути обумовлені або затримкою бікарбонату в позаклітинній рідині головного мозку, або прогресивним збільшенням вентиляції, або обох [61, 62].

У численних дослідженнях [63, 64] виявлено, що зміни діаметру внутрішньої сонної артерії позитивно пов'язані з реактивністю PaCO_2 (~25%): спостерігається значна дилатація та звуження внутрішньої сонної артерії під час гіперкапнії та гіпокапнії відповідно. Індометацин, але не кеторолак або напроксен, помітно знижує дилаторну реакцію внутрішньої сонної артерії на гіперкапнію [65]. Разом з тим, поперечник хребетної артерії не реагує на зміну CO_2 в артеріальній крові, але при вираженій гіпоксії спостерігається збільшення її діаметру на 9%. Встановлено, що під час гіперкапнії площа поперечного перерізу середньої мозкової артерії зростає приблизно на 8%, а також спостерігається збільшення діаметру нижньої порожнистої вени, що зменшує венозне повернення крові, в результаті чого спостерігається зниження серцевого викиду, та провокує дисфункцію правого шлуночка та його недостатність [66]. При гіпокапнії кровотік внутрішньої сонної артерії, хребтової артерії та середньої мозкової артерії зменшується. Разом з тим швидкість кровотоку у передній та задній мозкових артеріях відзначається меншою реактивністю ніж у хребетній та сонній. Відмічено, що тепловий стрес не змінив реакційну здатність CO_2 середньої мозкової та хребтової артерії [67].

Досліджено, що тривала сильна гіперкапнія викликає стійку вазодилатацію піяльних артерій, що призводить до гіперперфузії. Слід зазначити, що церебральні судини під час гіперкапнії здатні до подальшого розширення під впливом додаткових мозкових судинорозширювальних засобів і навпаки, спостерігалось значне звуження судин при впливі вазоконстрикторів [68]. Відмічено [70], що середній показник кровотоку у сітківці, вимірний під час гіпокапнії, нормокапнії та гіперкапнії, становить $8,1 \pm 4,8$; $15,1 \pm 8,5$ і $27,4 \pm 4,6$ мкл/хв на тканину відповідно, тобто середній приплив крові під час гіпокапнії значно нижчий, ніж при нормокапнії.

Sharkey зі співавт. вважають [69], що гострі зміни рівня вуглекислого газу мають домінуючу роль у визначенні реноваскулярного опору, ніж рівень кисню. Доведено, що гіперкапнічний ацидоз у собак (PCO_2 71 ± 2 мм рт. ст.) значно зменшує нирковий кровотік і швидкість клубочкової фільтрації при зниженні тиску ниркової перфузії. Оскільки цей ефект ацидозу може бути ліквідований денервацією нирок, можна припустити, що гіперкапнічний ацидоз призводить до стимуляції ниркового нерва.

Так, втрата CO_2 при гіпервентиляції веде до зсуву кислотно-лужної рівноваги в бік газового алкалозу та викликає звуження коронарних і периферичних судин, судин мозку, кишечника, печінки, нирок і розширення судин скелетних м'язів. Відбувається перерозподіл регіонального кровообігу та спостерігається зниження коронарного і мозкового кровотоку. Доведено, що більша частина пацієнтів з гострим інсультом є гіпокапнічними [71, 72, 73, 74]. Встановлено, що коронарний кровотік лінійно корелює з PaCO_2 у широкому діапазоні значень (10–90 мм рт. ст.).

Підвищення рівня CO_2 супроводжується збільшенням коронарного кровотоку, що пов'язано з прямим розслабленням гладенької мускулатури коронарних артеріол та відбувається незалежно від β -адренергічних рецепторів. Так, гіперкапнія, як коронарний вазодилатор, здатна долати прямий судинозвужувальний ефект підвищеного PO_2 , але міокардіальний аеробний обмін при цьому порушується [75]. У пацієнтів зі стенокардією показано, що гіпервентиляція викликає звуження коронарної артерії, зменшення коронарного кровотоку та прояв аномальних змін сегмента ST-T, ідентичних тим, що виникають при ішемії. Однак, введення 4,9% CO_2 до вдихуваного повітря скасовує аномальні електрокардіографічні зміни, спричинені гіпервентиляцією, що свідчить про те, що гіпокапнія відіграє ключову роль у генезі цих змін [76]. Досліджено, що екстремальна гіпервентиляція (PaCO_2 приблизно

10 мм рт.ст.) може викликати сильну коронарну вазоконстрикцію з відповідним виведенням кисню (до 90%), що зменшує міокардіальну оксигенацію, підвищує вироблення лактату та призводить до порушення роботи серця. Відмічено, що коронарні прекапілярні сфінктери в основному контролюються парціальним тиском кисню. Однак CO_2 схоже, має диференціальний вплив на гладку мускулатуру, яка контролює діаметр судин артеріолярного опору [76].

У дослідженнях показано, що під впливом гіпервентиляції спостерігається зниження варіабельності серцевого ритму та підвищення варіабельності інтервалу QT на електрокардіограмі, збільшення ЧСС. Разом з тим уповільнене дихання з низьким відношенням вдишу-видиху, що супроводжується гіперкапнією, пов'язано з більшою потужністю у високочастотній складовій варіабельності серцевого ритму. За аналізом досліджень, цілком можливо, що рівень вуглекислого газу в артеріальній крові залежить від частоти дихання [77, 78, 79, 80, 81]. Збільшення концентрації CO_2 сприяє гіпертрофії правого шлуночка та появу аритмій. Також продукує негативні інотропні та хронотропні ефекти (виникнення брадикардії), внаслідок зміни чутливості ядер блукаючого нерва впливом CO_2 , що сповільнює серцеву діяльність. Негативний інотропний ефект зумовлений внутрішньоклітинним, а не позаклітинним ацидозом. CO_2 може легко дифундувати по мембрані клітин міокарда і знижувати внутрішньоклітинний рН (через дисоціацію вуглекислоти на H^+ та HCO_3^-), тоді як клітинні мембрани відносно непроникні для позаклітинного H^+ . Зниження скорочувальної здатності міокарда під час внутрішньоклітинного ацидозу обумовлюється властивістю H^+ впливати на кілька етапів шляху зчеплення-скорочення, включаючи дифузію Ca^{2+} до міофіламентів та реакцію міофіламентів на Ca^{2+} [82]. Як відомо, низький кінцевий прилив CO_2 (etCO_2) пов'язаний із низьким серцевим викидом. На думку Del Pozzi, тривала гіпокапнія та церебральна ішемія призводять до симпатикотонії, тахікардії та статистично значного підвищення артеріального тиску [83].

У сукупності отримані на сьогодні результати показують, що чиста зміна серцевої діяльності під час гіперкапнії залежить від балансу між прямим гальмуючим ефектом CO_2 та компенсаторними корективами, опосередкованими шляхами хеморефлексу.

На відміну від прямого судинорозширювального впливу на коронарний кровообіг, гіперкапнія викликає звуження судин у легеневому кровообігу. Дослідження ізольованих судинних препаратів гладкої мускулатури показують, що ця диференціальна реактивність коронарного та легеневого кровообігу може бути пов'язана, принаймні частково, протилежним, тканинно-специфічним впливом на канали K_v , тобто K^+ -струм збільшується в гладеньких м'язах коронарних судин і зменшується в гладком'язових клітинах легневих судин. Разом з тим відмічено [84], що помірна гіпокапнія ($\text{PetCO}_2=28\pm 5$ мм рт.ст.) призводить до зниження опору легневих судин та середнього тиску легеневої артерії на 33% та 25% відповідно та не має інших гемодинамічних чи респіраторних ефектів, що може бути використано при реабілітації дорослих після заміни мітрального клапана. Доведено [85], що при внутрішньовенній ін'єкції 0,4 мл/кг CO_2 у поросят спостерігали збільшення вентиляційного мертвого простору, легеневого судинного опору та зниження серцевого викиду, яке тривало протягом 4-х годин спостереження. Середній артеріальний тиск та частота серцевих скорочень при таких впливах були незмінними. Ранньою ознакою емболізації було швидке падіння кінцевих припливних CO_2 та PaO_2 та підвищення PaCO_2 .

При гіпервентиляції знижується внутрічерепний тиск за рахунок індукції церебральної вазоконстрикції з подальшим зменшенням об'єму церебральної крові, що застосовується клініцистами під час гострих черепно-мозкових травмах та при внутрішньочерепних крововиливах. Однак при гіперкапнії не спостерігається явних

змін середнього артеріального тиску або чутливості до барорефлексу. Разом з тим, швидкість кровотоку середньої мозкової артерії та фаза в дуже низькому частотному діапазоні знижуються під час найважчого рівня гіпер- та гіпокапнії ($P < 0,05$) і пов'язані з підвищенням вентиляції ($R = 0,42-0,52$ відповідно; $P < 0.001$). Це може свідчити про те, що саме гіпервентиляція, а не PaCO_2 , має важливий вплив на динамічну церебральну авторегуляцію.

Дія вуглекислого газу розширює периферичні артеріоли, внаслідок чого спостерігається перерозподіл крові на користь збільшення периферичного об'єму, при цьому точка рівноваги фільтрації в капілярах зміщується дистально, що призводить до переміщення рідини за межі судинного русла і втрати об'єму плазми. Відповідно, ефективний об'єм циркуляції зменшується, що стимулює симпатичну нервову систему, продукцію реніну і вазопресину. З ціллю збереження внутрісудинного об'єму, нирки реагують вазоконстрикцією і затримують натрій [86, 87, 88].

Висновки

Таким чином, проведена значна кількість досліджень щодо впливу вуглекислого газу на гемодинаміку людини і тварин. Однак, на сьогодні існує низка суперечливих питань щодо механізму зміни опору церебральних резистивних та легеневих судин, відсутні дослідження індивідуальних змін гемодинаміки залежно від різного рівня CO_2 .

Тому аналіз літератури вказує на необхідність подальших досліджень як методичних, так і теоретичних аспектів впливу карбон (IV) оксиду на центральну та периферичну гемодинаміку.

Література

1. Дроговоз С. М., Штриголь С. Ю., Кононенко А. В., Зупанец М. В., Штробля А. Л. Механізм действия карбокситерапии. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2016. № 6 (51). С.12-20. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.192>.
2. Kavanagh B. Normocapnia vs hypercapnia. *Minerva Anesthesiologica*, 2002. № 68 (5). P. 346-350.
3. Семенов А. М. Особливості регуляції функціонального стану людини дихальною гімнастикою та масажем. *Науковий часопис НПУ імені М.П. Драгоманова*. 2016. № 2 (71). С. 303-306.
4. Мишустин Ю. Н. Выход из тупика. Ошибки медицины исправляет физиология. Самара: ОАО «Издательство «Самарский Дом печати», 2007. 80 с.
5. Lyzogub V. G., Savchenko A. V., Zapeka J. S., Baytser M. S. Роль вуглекислого газу в організмі людини. *Перший незалежний науковий вісник*. 2015. № 4. С. 29-32.
6. Шаов М. Т., Шаова З. А., Пшикова О. В. Изменение концентрации углекислого газа в крови человека под воздействием электроакустических сигналов нервных клеток. *Юг России: экология, развитие*. 2009. № 1. С.136-141. doi: <https://doi.org/10.18470/1992-1098-2009-1-159-164>.
7. Дроговоз С. М., Штриголь С. Ю., Кононенко А. В., Зупанец М. В., Штриголь С. Ю., Зупанец М. В. Фармакологическое обоснование карбокситерапии (CO_2 -терапии). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. № 1 (52). С. 73-77.
8. Лобанов Д. В., Шенс Р. А. Анализ параметров микроклимата в помещениях умственного труда с применением ПЭВМ. *Жилищное хозяйство и коммунальная инфраструктура*. 2018. №1. С. 47-53.
9. Таурит В. Р., Кораблева Н. А. Численное исследование соответствия концентрации CO_2 в зоне пребывания людей природному воздуху при оборудовании помещения вытесняющей вентиляцией нового поколения. *Вестник гражданских инженеров*. 2016. №2. С. 158-162.
10. Баймаканова Г. Е. Интерпретация показателей газов артериальной крови. *Атмосфера. Пульмонология і алергологія*. 2013. № 2. С.42-45.
11. Khat L., Gustavo A., Leibaschoff H. Clinical prospective study on the use of subcutaneous carboxytherapy in the treatment of diabetic foot ulcer. *Surgical technology international*. 2018. № 32. P. 1-10.
12. Понимасов О. Е. Экстернальные проявления гипокапнии при подводном нырянии без дыхательного аппарата. *Инновационная наука: прошлое, настоящее, будущее*. 2016. №4. С. 145-147.
13. Sharma S., Hashmi M. F., Rawat D. Hypocapnia. Island: StatPearls, 2019. 150 p.
14. Sur M., Shah A. D. Alkalosis. Florida: StatPearls, 2019. 160 p.
15. Stroeve Y. I., Churilov L. P. Hyperventilation hypocapnia as the leonardo da vinci's syndrome. *Psychiatr Danub*. 2019. № 31(1). P. 75-78.

16. Sachan D., Goyal S. Association of hypocapnia in children with febrile seizures. *J Pediatr Neurosci.* 2018. № 13(4). P. 388-391. doi: 10.4103/JPN.JPN_73_18.
17. Brat K., Stastna N., Merta Z., Olson L. J., Johnson B. D., Cundrle I. Jr. Cardiopulmonary exercise testing for identification of patients with hyperventilation syndrome. *PLoS One.* 2019. № 14(4). P. e0215997. doi: 10.1371/journal.pone.0215997.
18. Gouel-Chéron A., de Chaisemartin L., Jönsson F., Nicaise-Roland P., Granger V., Sabahov A., Guinépain M. T., Chollet-Martin S., Bruhns P., Neukirch C., Longrois D., NASA study group. Lowend-tidal CO₂ as a real-time severity marker of intra-anaesthetic acute hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth.* 2017. № 119 (5). P. 908-917. doi: 10.1093/bja/aex260.
19. Eastwood G. M., Young P. J., Bellomo R. The impact of oxygen and carbon dioxide management on outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care* 2014. № 20(3). P. 266-72. doi: 10.1097/MCC.0000000000000084.
20. Esnault P., Roubin J., Cardinale M., D'Aranda E., Montcriol A., Cungi P. J., Goutorbe P., Joubert C., Dagain A., Meaudre E. Spontaneous hyperventilation in severe traumatic brain injury: incidence and association with poor neurological outcome. *Neurocrit Care.* 2019. № 30 (2). P. 405-413. doi: 10.1007/s12028-018-0639-0.
21. Harrison J. M., Gilchrist P. T., Corovic T. S., Bogetti C., Song Y., Bacon S. L., Ditto B. Respiratory and hemodynamic contributions to emotion-related pre-syncopal vasovagal symptoms. *Biol Psychol.* 2017. № 127. P. 46-52. doi: 10.1016/j.biopsycho.2017.04.011.
22. Singh U. P. Evidence-based role of hypercapnia and exhalation phase in vagus nerve stimulation: insights into hypercapnic yoga breathing exercises. *Journal of yoga & physical therapy.* 2017. № 7 (3). P. 1000270-1000276. doi:10.4172/2157-7595.1000276.
23. Guyenet P. G., Stornetta R. L., Abbott S. B., Depuy S. D., Kanbar R. The retrotrapezoid nucleus and breathing. *Arterial Chemoreception.* 2012. № 758. P. 115-122. doi: 10.1007/978-94-007-4584-1_16.
24. Guyenet P. G., Bayliss D. A., Stornetta R. L., Kanbar R., Shi Y., Holloway B. B., Souza G. M. P. R., Basting T. M., Abbott S. B. G., Wenker I. C. Interdependent feedback regulation of breathing by the carotid bodies and the retrotrapezoid nucleus. *J Physiol.* 2018. № 596 (15). P. 3029-3042. doi: 10.1113/JP274357.
25. Bhandare A., Huckstepp R., Dale N. Analyzing the brainstem circuits for respiratory chemosensitivity in freely moving mice. *bioRxiv.* 2019. № 492041. P. 1-15. doi:10.1101/492041.
26. Falquetto B., Oliveira L. M., Takakura A. C., Mulkey D. K., Moreira T. S. Inhibition of the hypercapnic ventilatory response by adenosine in the retrotrapezoid nucleus in awake rats. *Neuropharmacology.* 2018. № 138. P. 47-56. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.05.029.
27. Fujii N., Kashihara M., Kenny G. P., Honda Y., Fujimoto T., Cao Y., Nishiyasu T. Carotid chemoreceptors have a limited role in mediating the hyperthermia-induced hyperventilation in exercising humans. *J Appl Physiol.* 2019. № 126 (2). P. 305-313. doi: 10.1152/jappphysiol.00562.2018.
28. Drogovoz S. M., Zelenkova H., Shtroblya A. L., Asadullayeva N. Y., Ulanova V. A. The potential of carboxytherapy in diseases of the urogenital system organs. *Clinical pharmacy.* 2018. № 22 (2). P. 4-9. doi: <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1458>.
29. Wojtala M., Pirola L., Balcerczyk A. Modulation of the vascular endothelium functioning by dietary components, the role of epigenetics. *BioFactors.* 2017. № 43(1). P. 5-16. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.1306>.
30. Xinchun Pi, Liang Xie, Patterson C. Emerging roles of vascular endothelium in metabolic homeostasis. *Circulation Research.* 2018. № 123. P. 477-494. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313237>.
31. Сяксте Н. И., Дзинтаре М. Я., Калвиньш И. Я. Роль индукции NO в механизме действия цитопротектора олвазола – оригинального регулятора эндотелиальной функции. *Медицинські перспективи.* 2012. № 17(2). С. 4-13. doi: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Мр_2012_17_2_3.
32. Стражеско И. Д., Акашева Д. У., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н. Старение сосудов: основные признаки и механизмы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012. № 11 (4). С. 93-100. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-93-100>.
33. Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., Nishigaki I. The vascular endothelium and human diseases. *International Journal Biological Sciences.* 2013. № 9 (10). P. 1057-69. doi: 10.7150/ijbs.7502.
34. Cahill P. A., Redmond E. M. Vascular endothelium – gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis.* 2016. № 248. P. 97-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007>.
35. Delp M. D., Charvat J. M., Limoli C. L., Globus R. K., Ghosh P. Apollo lunar astronauts show higher cardiovascular disease mortality: possible deep space radiation effects on the vascular endothelium. *Scientific Reports.* 2016. № 6. P. 29901. doi: <https://doi.org/10.1038/srep29901>.
36. Collison J. L., Carlin L. M., Eichmann M., Geissmann F., Peakman M. Heterogeneity in the locomotory behavior of human monocyte subsets over human vascular endothelium in vitro. *Journal Immunology.* 2015. № 195 (3). P. 1162-1170. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401806>.

37. Дударь А. И. Открытие и исследования оксида азота в биологических системах: ретроспективный анализ. *Наука. Мысль: электронный периодический журнал*. 2015. № 6. С. 8-13.
38. Кузнецова В. Л., Соловьева А. Г. Оксид азота: свойства, биологическая роль, механизмы действия. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 4. С. 11.
39. Maron B. A., Michel T. Subcellular localization of oxidants and redox modulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation Journal*. 2012. № 76 (11). P. 2497-2512. doi: 10.1253 / circj.cj-12-1207.
40. Qian J., Fulton D. Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium. *Front. Physiol*. 2013. № 4. 347. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00347>.
41. Jahshan S., Dayan L., Jacob G. Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase signaling affects CO₂-dependent but not pressure-dependent regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017. № 312 (6). P. R948-R955. doi: 10.1152/ajpregu.00241.2016.
42. Dick G. M., Bratz I. N., Borbouse L., Payne G. A., Dincer U. D., Knudson J. D., Rogers P. A., Tune J. D. Voltage-dependent K⁺ channels regulate the duration of reactive hyperemia in the canine coronary circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011. № 294. P. H2371–81. doi: 10.1016 / j.yjmcc.2011.07.004.
43. Forstermann U., Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006. № 113 (13). P.1708-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532.
44. Levett D. Z., Fernandez B. O., Riley H. L., Martin D. S., Mitchell K., Leckstrom C. A., Ince C., Whipp B. J., Mythen M. G., Montgomery H. E., Grocott M. P., Feelisch M. The role of nitrogen oxides in human adaptation to hypoxia. *Scientific Reports*. 2011. № 1. P. 109. doi: <https://doi.org/10.1038/srep00109>.
45. Kuhlencordt P. J., Chen J., Han F., Astern J., Huang P. L. Genetic deficiency of inducible nitric oxide synthase reduces atherosclerosis and lowers plasma lipid peroxides in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation*. 2001. № 103 (25). P. 3099-104. doi: 10.1161/01.cir.103.25.3099.
46. Ozaki K., Ohnishi Y., Iida A., Sekine A., Yamada R., Tsunoda T., Sato H., Sato H., Hori M., Nakamura Y., Tanaka T. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet*. 2002. № 32 (4). P. 650-4. doi: 10.1038 / ng1047.
47. Викулов А. Д., Дратцев Е. Ю., Мельников А. А., Алехин В. В. Сосудистый тонус и регулярные физические нагрузки. *Физиология человека*. 2009. Т. 35. № 5. С. 127-133.
48. Гришин О. В., Басалаева С. В., Уманцева Н. Д., Устюжанинова Н. В., Гришин В. Г., Митрофанов И. М. Увеличение скорости выделения CO₂ в покое при кратковременной гипоксии у здоровых людей. *Физиология человека*. 2011. Т. 37. № 5. С.77-83.
49. Буков Ю. А., Белоусова И. М. Использование дыхательного тренажера в учебном процессе по физическому воспитанию с целью коррекции вентиляционных типов у студентов подготовительной медицинской группы. *Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта*. 2016. № 2 (132). С. 49-54.
50. Дрогозов С. М., Штрыголь С. Ю., Кононенко А. В., Зупанец М. В., Штрыголь С. Ю., Зупанец М. В. Фармакологическое обоснование карбокситерапии (CO₂-терапии). *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. №1 (52). С. 73-77.
51. Lafave H. C., Zouboules S. M., James M. A., Purdy G. M., Rees J. L., Steinback C. D., Ondrus P., Brutsaert T. D., Nysten H. E., Nysten C. E., Hoiland R. L., Sherpa M. T., Day T. A. Steady-state cerebral blood flow regulation at altitude: interaction between oxygen and carbon dioxide. *EurJApplPhysiol*. 2019. № 119 (11-12). P. 2529-2544. doi: 10.1007/s00421-019-04206-6.
52. Willie C. K., MacLeod D. B., Smith K. J., Lewis N. C., Foster G. E., Ikeda K., Hoiland R. L., Ainslie P. N. The contribution of arterial blood gases in cerebral blood flow regulation and fuel utilization in man at high altitude. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015. № 35 (5). P. 873-81. doi:10.1038/jcbfm.2015.4.
53. Charter M. E., Lamb I. R., Murrant C. L. Arteriolar and capillary responses to CO₂ and H⁺ in hamster skeletal muscle microvasculature: Implications for active hyperemia. *Microcirculation*. 2018. № 25 (7). P. e12494. doi: 10.1111/micc.12494.
54. Immink R. V., Pott F. C., Secher N. H., van Lieshout J. J. Hyperventilation, cerebral perfusion and syncope. *J Appl Physiol*. 2014. № 116 (7). P. 844-51. doi: 10.1152/jappphysiol.00637.2013.
55. Ainslie P. N., Celi L., Grattan K., Peebles K., Ogoh, S. Dynamic cerebral autoregulation and baroreflex sensitivity during mode stand severestep changes in arterial PCO₂. *Brain Res*. 2008. № 1230. P. 115-24. doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.048.
56. Duffin J., Sobczyk O., Crawley A., Poublanc J., Venkatraghavan L., Sam K., Mutch A., Mikulis D., Fisher J. The role of vascular resistance in BOLD responses to progressive hypercapnia. *HumBrainMapp*. 2017. № 38 (11). P. 5590-5602. doi: 10.1002/hbm.23751.
57. Friend A. T., Balanos G. M., Lucas S. J. E. Isolating the independent effects of hypoxia and hyperventilation-induced hypocapnia on cerebral haemodynamics and cognitive function. *Exp Physiol*. 2019. № 104 (10). P. 1482-1493. doi: 10.1113/EP087602.

58. Kulikov V. P., Tregub P. P., Osipov I. S., Trukhanov A. I. Hypercapnic hypoxia as a potential means to extend life expectancy and improve physiological activity in mice. *Biogerontology*. 2019. № 20 (5). P. 677-686. doi: 10.1007/s10522-019-09821-6.
59. Stocchetti N., Maas A. I., Chierogato A., Van Der Plas A. A. Hyperventilation in head injury. *Chest*. 2005. № 127 (5). P. 1812-1827. doi:10.1378/chest.127.5.1812.
60. Ellis L. A., Ainslie P. N., Armstrong V. A., Morris L. E., Simair R. G., Sletten N. R., Tallon C. M., McManus A. M. Anterior cerebral blood velocity and end-tidal CO₂ responses to exercise differ in children and adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017. № 312 (6). P. H1195-H1202. doi: 10.1152/ajpheart.00034.2017.
61. Cassaglia P. A., Griffiths R. I., Walker A. M. Sympathetic withdrawal augments cerebral blood flow during acute hypercapnia in sleeping lambs. *Sleep*. 2008. № 31 (12). P. 1729-1734. doi:10.1093/sleep/31.12.1729.
62. Miller K. B., Howey A. J., Harvey R. E., Eldridge M. W., Barnes J. N. Cerebrovascular reactivity and central arterial stiffness in habitually exercising healthy adults. *Front Physiol*. 2018. № 9. P. 1096. doi: 10.3389/fphys.2018.01096.
63. Willie C. K., Macleod D. B., Shaw A. D., Smith K. J., Tzeng Y. C., Eves N. D., Ikeda K., Graham J., Lewis N. C., Day T. A., Ainslie P. N. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol*. 2012. № 590 (14). P. 3261-75. doi: 10.1113/jphysiol.2012.228551.
64. Sato K., Sadamoto T., Hirasawa A., Oue A., Subudhi A. W., Miyazawa T., Ogoh S. Differential blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J Physiol*. 2012. № 590 (14). P. 3277-90. doi: 10.1113/jphysiol.2012.230425.
65. Hoiland R. L., Tymko M. M., Bain A. R., Wildfong K. W., Monteleone B., Ainslie P. N. Carbon dioxide-mediated vasomotion of extra-cranial cerebral arteries in humans: a role for prostaglandins? *J Physiol*. 2016. № 594 (12). P. 3463-81. doi: 10.1113/JP272012.
66. Terla V., Rajbhandari G. L., Kurian D., Pesola G. R. A case of right ventricular dysfunction with right ventricular failure secondary to obesity hypoventilation syndrome. *Am J Case Rep*. 2019. № 20. P. 1487-1491. doi: 10.12659/AJCR.918395.
67. Ogoh S., Sato K., Okazaki K., Miyamoto T., Hirasawa A., Shibasaki M. Hyperthermia modulates regional differences in cerebral blood flow to changes in CO₂. *J Appl Physiol*. 2014. № 117 (1). P. 46-52. doi: 10.1152/jappphysiol.01078.2013.
68. Pourcyrus M., Chilakala S., Elabiad M. T., Parfenova H., Leffler C. W. Does prolonged severe hypercapnia interfere with normal cerebrovascular function in piglets? *Pediatr Res*. 2018. № 84 (2). P. 290-295. doi: 10.1038/s41390-018-0061-5.
69. Sharkey R. A., Mulloy E. M., O'Neill S. J. The acute effects of oxygen and carbon dioxide on renal vascular resistance in patients with an acute exacerbation of COPD. *Chest*. 1999. № 115 (6). P. 1588-92. doi: 10.1378/chest.115.6.1588.
70. Wang L., Grant C., Fortune B., Cioffi G. A. Retinal and choroidal vasoreactivity to altered PaCO₂ in rat measured with a modified microsphere technique. *Exp Eye Res*. 2008. № 86 (6). P. 908-13. doi: 10.1016/j.exer.2008.03.005.
71. Salinet A. S. M., Minhas J. S., Panerai R. B., Bor-Seng-Shu E., Robinson T. G. Do acute stroke patients develop hypocapnia? A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019. № 402. P. 30-39. doi: 10.1016/j.jns.2019.04.038.
72. Curley G., Kavanagh B. P., Laffey J. G. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Critical Care Medicine*. 2010. № 38 (5). P. 1348-1359. doi:10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b.
73. Нагибович О. А., Уховский Д. М., Жекалов А. Н., Ткачук Н. А., Аржавкина Л. Г., Богданова Е. Г., Мурзина Е. В., Беликова Т. М. Механизмы гипоксии в Арктической зоне Российской Федерации. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2016. № 2 (54). С. 202-205.
74. Гришин О. В., Аверко Н. Н., Жилина И. Г., Гришин В. Г., Коваленко Ю. В. Психогенная одышка и гипокания у больных ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. *Ангиология и сосудистая хирургия. Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2012. № 1. С. 39-42.
75. Tateyama T., Asada M., Suzuki H., Hashimoto K., Okazaki K., Okutsu Y. Effect of 10% carbon dioxide on regional myocardial tissue oxygen tension and myocardial metabolism. *Masui*. 1994. № 43 (1). P. 59-63.
76. Lanza G. A., Careri G., Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*. 2011. № 124. P. 1774-82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037283.
77. Sullivan G. M., Kent J. M., Kleber M., Martinez J. M., Yeragani V. K., Gorman J. M. Effects of hyperventilation on heart rate and QT variability in panic disorder pre-and post-treatment. *Psychiatry Research*. 2004. № 125 (1). P. 29-39. doi:10.1016/j.psychres.2003.10.002.
78. Van Diest I., Verstappen K., Aubert A. E., Widjaja D., Vansteenwegen D., Vlemincx E. Inhalation/exhalation ratio modulates the effect of slow breathing on heart rate variability and relaxation. *Applied psychophysiology and biofeedback*. 2014. № 39 (3-4). P. 171-180. doi: 10.1007/s10484-014-9253-x.

79. Коваленко С. О., Кудій Л. І. Аналіз варіативності реакцій серцевого ритму при змінах положення тіла. Вісник Черкаського університету. Серія біологічні науки. 2002. № 39. С. 70-74.
80. Коваленко С. О., Кудій Л. І., Каленіченко О. В. Варіабельність серцевого ритму у людей з різною частотою дихання. Фізіологічний журнал. 2004. № 50 (6). С. 43-47.
81. Kovalenko S. A., Kudii L. I. Heart rate variability in subjects with different respiratory rates. *Human Physiology*. 2006. № 32(6). P. 742-743.
82. Crystal G. J., Czinn E. A., Salem M. R. The mechanism of increased blood flow in the brain and spinal cord during hemodilution. *Anesth Analg*. 2014. № 118. P. 637-43. doi: 10.1213 / ANE.0000000000000078.
83. Del Pozzi A. T., Schwartz C. E., Tewari D., Medow M. S., Stewart J. M. Reduced cerebral blood flow with orthostasis precedes hypocapnic hyperpnea, sympathetic activation, and postural tachycardia syndrome. *Hypertension*. 2014. № 63 (6). P. 1302-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02824.
84. Mahdi M., Joseph N. J., Hernandez D. P., Crystal G. J., Baraka A., Salem M. R. Induced hypocapnia is effective in treating pulmonary hypertension following mitral valve placement. *Middle East J Anaesthesiol*. 2011. № 21 (2). P. 259-67.
85. Jersenius U., Fors D., Rubertsson S., Arvidsson D. The effects of experimental venous carbon dioxide embolization on hemodynamic and respiratory variables. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006. № 50 (2). P. 156-62. doi: 10.1111 / j.1399-6576.2006.00933.x.
86. Baković D., Eterović D., Valic Z., Saratlija-Novaković Ž., Palada I., Obad A., Dujić, Ž. Increased pulmonary vascular resistance and reduced stroke volume in association with CO₂ retention and inferior vena cava dilatation. *Journal of applied physiology*. 2006. № 101 (3). P. 866-872. doi: 10.1152/jappphysiol.00759.2005.
87. Shoemaker J. K., O'Leary D. D., Hughson R. L. P_{ET} CO₂ inversely affects MSNA response to orthostatic stress. *Heat and circulatory physiology*. 2001. № 281 (3). P. H1040-H1046. doi: 10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1040.
88. Гаврисюк В. К. Хроническое легочное сердце: механизмы патогенеза и принципы терапии. *Укр. пульмонолог. журн.* 2006. № 4. С. 6-13.

References

1. Drogovoz, S. M., Strigol, S. Yu., Kononenko, A. V., Zupanets, M. V., & Shtroblya, A. L. (2016). Mechanism of action of carboxytherapy. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia [Pharmacology and drug toxicology]*, 6 (51), 12-20 (in Rus). doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.192>.
2. Kavanagh, B. (2002). Normocapnia vs hypercapnia. *Minerva Anestesiologica*, 68(5), 346-350.
3. Semenov, A. M. (2016). Features of regulation of the functional state of the person by respiratory gymnastics and massage. *Naukovyi chasopys NPU imeni M.P. Drahomanova [Scientific journal of NPU named after M.P. Drahomanov]*, 2(71), 303-306. (in Ukr.).
4. Mishustin, Yu. N. (2007). Getting out of the deadlock. Medicine is corrected by physiology. Samara: OJSC Samara Printing House, 80 p. (in Rus.).
5. Lyzogub, V. G., Savchenko, A. V., Zapeka, J. S., & Baytser, M. S. (2015). The role of carbon dioxide in the human body. *Pershyi nezaleznyi naukovyi visnyk [The first independent scientific bulletin]*, 4, 29-32. (in Ukr.).
6. Shaov, M. T., Shaova, Z. A., & Pshikova, O. V. (2009). Changes in the concentration of carbon dioxide in human blood under the influence of electroacoustic signals of nerve cells. *Jug Rossii: jekologija, razvitie [South of Russia: ecology, development]*, 1, 136-141. (in Rus.). doi: <https://doi.org/10.18470/1992-1098-2009-1-159-164>.
7. Drogovoz, S. M., Strigol, S. Yu., Kononenko, A. V., Zupanets, M. V., Strigol, C. Yu., Zupanets, & M. V. (2017). Pharmacological substantiation of carboxytherapy (CO₂-therapy). *Farmakologija ta likars'ka toksykologija [Pharmacology and drug toxicology]*, 1(52), 73-77. (in Rus.).
8. Lobanov, D. V., & Sheps, R. A. (2018). Analysis of microclimate parameters in rooms of mental work with the use of computers. *Zhylyshchne khoziaistvo y kommunalnaia ynfrastruktura [Housing and Communal Infrastructure]*, 1, 47-53. (in Rus.).
9. Taurit V. R., & Korobleva N. A. (2016). Numerical study of conformity of the concentration of CO₂ in the zone of people's stay with natural air in the equipment of the room by displacement ventilation of the new generation. *Vestnik grazhdanskikh inzhenerov [Journal of Civil Engineers]*, 2, 158-162. (in Rus.).
10. Baimakanova, G. E. (2013). Interpretation of arterial blood gas indicators. *Atmosfera. Pulmunolohiia i alerholohiia [Atmosphere. Pulmonology and allergy]*, 2, 42-45. (in Rus.).
11. Khiat, L., Gustavo, A. & Leibaschoff, H. (2018). Clinical prospective study on the use of subcutaneous carboxytherapy in the treatment of diabetic foot ulcer. *Surgical technology international*, 32, 1-10.
12. Ponimasov, O. E. (2016). External manifestations of hypocapnia in underwater diving without a breathing apparatus. *Innovacionnaja nauka: proshloe, nastojashhee, budushhee, [Innovative Science: Past, Present, Future]*, 4, 145-147. (in Rus.).

13. Sharma, S., Hashmi, M. F. & Rawat, D. (2019). Hypocarbica. StatPearls, Island.
14. Sur, M., & Shah, A.D. (2019). Alkalosis. StatPearls, Florida.
15. Stroeve, Y. I., & Churilov, L. P. (2019). Hyperventilation hypocapnia as the leonardo da vinci's syndrome. *Psychiatr Danub*, 31(1), 75-78.
16. Sachan, D., & Goyal, S. (2018). Association of hypocapnia in children with febrile seizures. *J Pediatr Neurosci*, 13(4), 388-391. doi: 10.4103/JPN.JPN_73_18.
17. Brat, K., Stastna, N., Merta, Z., Olson, L. J., Johnson, B. D., & Cundrle, I. Jr. (2019). Cardiopulmonary exercise testing for identification of patients with hyperventilation syndrome. *PLoS One*, 14(4), e0215997. doi: 10.1371/journal.pone.0215997.
18. Gouel-Chéron, A., de Chaisemartin, L., Jönsson, F., Nicaise-Roland, P., Granger, V., Sabahov, A., Guinépain, M. T., Chollet-Martin, S., Bruhns, P., Neukirch, C., Longrois, D., & NASA study group. (2017). Lowend-tidal CO₂ as a real-time severity marker of rofintra-anaesthetic acute hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth*, 119(5), 908-917. doi: 10.1093/bja/aex260.
19. Eastwood, G. M., Young, P. J., & Bellomo, R. (2014). The impact of oxygen and carbon dioxide management on outcome after cardiac arrest. *Curr Opin Crit Care*, 20(3), 266-72. doi: 10.1097/MCC.0000000000000084.
20. Esnault, P., Roubin, J., Cardinale, M., D'Aranda, E., Montcriol, A., Cungi, P. J., Goutorbe, P., Joubert, C., Dagain, A., & Meaudre, E. (2019). Spontaneous hyperventilation in severe traumatic brain injury: incidence and association with poor neurological outcome. *Neurocrit Care*, 30(2), 405-413. doi: 10.1007/s12028-018-0639-0.
21. Harrison, J. M., Gilchrist, P. T., Corovic, T. S., Bogetti, C., Song, Y., Bacon, S. L., & Ditto, B. (2017). Respiratory and hemodynamic contributions to emotion-related pre-syncopal vasovagal symptoms. *Biol Psychol*, 127, 46-52. doi: 10.1016/j.biopsycho.2017.04.011.
22. Singh, U. P. (2017). Evidence-based role of hypercapnia and exhalation phase in vagus nerve stimulation: insights into hypercapnic yoga breathing exercises. *Journal of yoga & physical therapy*, 7(3), 1000270-1000276. doi:10.4172/2157-7595.1000276.
23. Guyenet, P. G., Stornetta, R. L., Abbott, S. B., Depuy, S. D., & Kanbar, R. (2012). The retrotrapezoid nucleus and breathing. *Arterial Chemoreception*, 758, 115-122. doi: 10.1007/978-94-007-4584-1_16.
24. Guyenet, P. G., Bayliss, D. A., Stornetta, R. L., Kanbar, R., Shi, Y., Holloway, B. B., Souza, G. M. P. R., Basting, T. M., Abbott, S. B. G., & Wenker, I. C. (2018). Interdependent feedback regulation of breathing by the carotid bodies and the retrotrapezoid nucleus. *J Physiol*, 596(15), 3029-3042. doi: 10.1113/JP274357.
25. Bhandare, A., Huckstepp, R. & Dale, N. (2019). Analyzing the brainstem circuits for respiratory chemosensitivity in freely moving mice. *bioRxiv*, 492041, 1-15. doi:10.1101/492041.
26. Falquetto, B., Oliveira, L. M., Takakura, A. C., Mulkey, D. K., & Moreira, T. S. (2018). Inhibition of the hypercapnic ventilatory response by adenosine in the retrotrapezoid nucleus in awake rats. *Neuropharmacology*, 138, 47-56. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.05.029.
27. Fujii, N., Kashiwara, M., Kenny, G. P., Honda, Y., Fujimoto, T., Cao, Y., & Nishiyasu, T. (2019). Carotid chemoreceptors have a limited role in mediating the hyperthermia-induced hyperventilation in exercising humans. *J Appl Physiol*, 126(2), 305-313. doi: 10.1152/jappphysiol.00562.2018.
28. Drogovoz, S. M., Zelenkova, H., Shtroblya, A. L., Asadullayeva, N. Y., & Ulanova V. A. (2018). The potential of carboxytherapy in diseases of the urogenital system organs. *Clinical pharmacy*, 22(2), 4-9. doi: <https://doi.org/10.24959/cphj.18.1458>.
29. Wojtala, M., Pirola, L., & Balcerczyk A. (2017). Modulation of the vascular endothelium functioning by dietary components, the role of epigenetics. *BioFactors*, 43(1), 5-16. doi: <https://doi.org/10.1002/biof.1306>.
30. Xinchun, Pi, Liang, Xie, & Patterson, C. (2018). Emerging roles of vascular endothelium in metabolic homeostasis. *Circulation Research*, 123, 477-494. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313237>.
31. Siakste, N. I., Dzintare, M. Y., & Calvinsh, I. Ya. (2012). The role of NO induction in the mechanism of action of the cytoprotector olvasol, the original regulator of endothelial function. *Medichni perspektivi [Medical Perspectives]*, 17(2), 4-13. (in Rus.). doi: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2012_17_2_3.
32. Strazhesko, I. D., Akasheva, D. U., Dudinskaya, E. N., & Tkacheva, O. N. (2012). Aging of vessels: the main features and mechanisms. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*, 11 (4), 93-100. (in Rus.). doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2012-4-93-100>.
33. Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi, G., & Nishigaki, I. (2013). The vascular endothelium and human diseases. *International Journal Biological Sciences*, 9(10), 1057-69. doi: 10.7150/ijbs.7502.
34. Cahill, P. A., & Redmond, E. M. (2016). Vascular endothelium – gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*, 248, 97-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007>.
35. Delp, M. D., Charvat, J. M., Limoli, C. L., Globus, R. K., & Ghosh P. (2016). Apollo lunar astronauts show higher cardiovascular disease mortality: possible deep space radiation effects on the vascular endothelium. *Scientific Reports*, 6, 29901. doi: <https://doi.org/10.1038/srep29901>.

36. Collison, J. L., Carlin, L. M., Eichmann, M., Geissmann, F., & Peakman, M. (2015). Heterogeneity in the locomotory behavior of human monocyte subsets over human vascular endothelium in vitro. *Journal Immunology*, 195(3), 1162-1170. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401806>.
37. Dudar, A. I. (2015). Discoveries and studies of nitric oxide in biological systems: a retrospective analysis. *Nauka. Mysl': jelektronnyj periodicheskij zhurnal, [Science. Thought: an electronic periodical]*, 6, 8-13. (in Rus.).
38. Kuznetsova, V. L., & Solovieva, A. G. (2015). Nitric oxide: properties, biological role, mechanisms of action. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija [Modern problems of science and education]*, 4, 11. (in Rus.).
39. Maron, B. A., & Michel, T. (2012). Subcellular localization of oxidants and redox modulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation Journal*, 76(11), 2497-2512. doi: 10.1253 / circj.cj-12-1207
40. Qian, J., & Fulton, D. (2013). Post-translational regulation of endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelium. *Front. Physiol*, 4, 347. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00347>.
41. Jahshan, S., Dayan, L., & Jacob, G. (2017). Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase signaling affects CO₂-dependent but not pressure-dependent regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 312(6), R948-R955. doi: 10.1152/ajpregu.00241.2016.
42. Dick, G. M., Bratz, I. N., Borbouse, L., Payne, G. A., Dincer, U. D., Knudson, J. D., Rogers, P. A., & Tune, J. D. (2011). Voltage-dependent K⁺ channels regulate the duration of reactive hyperemia in the canine coronary circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 294, H2371-81. doi: 10.1016 / j.yjmcc.2011.07.004.
43. Forstermann, U., & Munzel, T. (2006). Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*, 113(13), 1708-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.602532.
44. Levett, D. Z., Fernandez, B. O., Riley, H. L., Martin, D. S., Mitchell, K., Leckstrom, C. A., Ince, C., Whipp, B. J., Mythen, M. G., Montgomery, H. E., Grocott, M. P., & Feelisch, M. (2011). The role of nitrogen oxides in human adaptation to hypoxia. *Scientific Reports*, 1, 109. doi: <https://doi.org/10.1038/srep00109>.
45. Kuhlencordt, P. J., Chen, J., Han, F., Astern, J., & Huang, P. L. (2001). Genetic deficiency of inducible nitric oxide synthase reduces atherosclerosis and lowers plasma lipid peroxides in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation*, 103(25), 3099-104. doi: 10.1161/01.cir.103.25.3099.
46. Ozaki, K., Ohnishi, Y., Iida, A., Sekine, A., Yamada, R., Tsunoda, T., Sato, H., Sato, H., Hori, M., Nakamura, Y., & Tanaka, T. (2002). Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet*, 32(4), 650-4. doi: 10.1038 / ng1047.
47. Vikulov, A. D., Drattsev, E. Y., Melnikov, A. A., & Alekhin, V. V. (2009). Vascular tone and regular exercise. *Fiziologija cheloveka [Human Physiology]*, 35(5), 127-133. (in Rus.).
48. Grishin, O. V., Basalaeva, S. V., Umanceva, N. D., Ustjuzhaninova N. V., Grishin, V. G., & Mitrofanov, I. M. (2011). Uvelichenieskorosti vydelenija CO₂ v pokoe pri kratkovremennoj gipoksii u zdorovyh ljudej [An increase in the rate of release of CO₂ at rest with short-term hypoxia in healthy people]. *Fiziologija cheloveka*, 37(5), 77-83. (in Rus.).
49. Bukov, Ju. A., & Belousova, I. M. (2016). Ispol'zovanie dyhatel'nogo trenazhera v uchebnom processe po fizicheskomu vospitaniju s cel'ju korekcii ventiljacionnyh tipov u studentov podgotovitel'noj medicinskoj grupy [The use of a breathing simulator in the educational process for physical education in order to correct ventilation types in students of the preparatory medical group]. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafy*, 2(132), 49-54. doi:10.5930/issn.1994-4683.2016.02.132.p49-54. (in Rus.).
50. Drogovoz, S. M., Strigol, S. Yu., Kononenko, A. V., Zupanets, M. V., Strigol, C. Yu., Zupanets, M. V. (2017). Pharmacological substantiation of carboxytherapy (CO₂-therapy). *Farmakologija ta likars'ka toksikologija [Pharmacology and drug toxicology]*, 1(52), 73-77. (in Rus.).
51. Lafave, H. C., Zouboules, S. M., James, M. A., Purdy, G. M., Rees, J. L., Steinback, C. D., Ondrus, P., Brutsaert, T. D., Nysten, H. E., Nysten, C. E., Hoiland, R. L., Sherpa, M. T., & Day, T. A. (2019). Steady-state cerebral blood flow regulation at altitude: interaction between oxygen and carbon dioxide. *Eur.JApplPhysiol*, 119(11-12), 2529-2544. doi: 10.1007/s00421-019-04206-6.
52. Willie, C. K., MacLeod, D. B., Smith, K. J., Lewis, N. C., Foster, G. E., Ikeda, K., Hoiland, R. L., & Ainslie, P. N. (2015). The contribution of arterial blood gases in cerebral blood flow regulation and fuel utilization in man at high altitude. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35(5), 873-81. doi:10.1038/jcbfm.2015.4.
53. Charter, M. E., Lamb, I. R., & Murrant, C. L. (2018). Arteriolar and capillary responses to CO₂ and H⁺ in hamster skeletal muscle microvasculature: Implications for active hyperemia. *Microcirculation*, 25(7), e12494. doi: 10.1111/micc.12494.
54. Immink, R. V., Pott, F. C., Secher, N. H., & van Lieshout, J. J. (2014). Hyperventilation, cerebral perfusion and syncope. *J Appl Physiol*, 116(7), 844-51. doi: 10.1152/jappphysiol.00637.2013.
55. Ainslie, P. N., Celi, L., Grattan, K., Peebles, K., & Ogoh, S. (2008). Dynamic cerebral autoregulation and baroreflex sensitivity during mode stand severestep changes in arterial PCO₂. *Brain Res*, 1230, 115-24. doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.048.

56. Duffin, J., Sobczyk, O., Crawley, A., Poublanc, J., Venkatraghavan, L., Sam, K., Mutch, A., Mikulis, D., & Fisher, J. (2017). The role of vascular resistance in BOLD responses to progressive hypercapnia. *HumBrainMapp*, 38(11), 5590-5602. doi: 10.1002/hbm.23751.
57. Friend, A. T., Balanos, G. M., Lucas, S. J. E. (2019). Isolating the independent effects of hypoxia and hyperventilation-induced hypocapnia on cerebral haemodynamics and cognitive function. *Exp Physiol*, 104(10), 1482-1493. doi: 10.1113/EP087602.
58. Kulikov, V. P., Tregub, P. P., Osipov, I. S., & Trukhanov, A. I. (2019). Hypercapnic hypoxia as a potential means to extend life expectancy and improve physiological activity in mice. *Biogerontology*, 20(5), 677-686. doi: 10.1007/s10522-019-09821-6.
59. Stocchetti, N., Maas, A. I., Chieregato, A., & Van Der Plas, A. A. (2005). Hyperventilation in head injury. *Chest*, 127(5), 1812-1827. doi:10.1378/chest.127.5.1812.
60. Ellis, L. A., Ainslie, P. N., Armstrong, V. A., Morris, L. E., Simair, R. G., Sletten, N. R., Tallon, C. M., & McManus, A. M. (2017). Anterior cerebral blood velocity and end-tidal CO₂ responses to exercise differ in children and adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 312(6), H1195-H1202. doi: 10.1152/ajpheart.00034.2017.
61. Cassaglia, P. A., Griffiths, R. I., & Walker, A. M. (2008). Sympathetic withdrawal augments cerebral blood flow during acute hypercapnia in sleeping lambs. *Sleep*, 31(12), 1729-1734. doi:10.1093/sleep/31.12.1729.
62. Miller, K. B., Howery, A. J., Harvey, R. E., Eldridge, M. W., & Barnes, J. N. (2018). Cerebrovascular reactivity and central arterial stiffness in habitually exercising healthy adults. *FrontPhysiol*, 9, 1096. doi:10.3389/fphys.2018.01096.
63. Willie, C. K., Macleod, D. B., Shaw, A. D., Smith, K. J., Tzeng, Y. C., Eves, N. D., Ikeda, K., Graham, J., Lewis, N. C., Day, T. A., & Ainslie, P. N. (2012). Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *JPhysiol*, 590(14), 3261-75. doi: 10.1113/jphysiol.2012.228551.
64. Sato, K., Sadamoto, T., Hirasawa, A., Oue, A., Subudhi, A. W., Miyazawa, T., & Ogoh, S. (2012). Differential blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J Physiol*, 590(14), 3277-90. doi: 10.1113/jphysiol.2012.230425.
65. Hoiland, R. L., Tymko, M. M., Bain, A. R., Wildfong, K. W., Monteleone, B., & Ainslie, P. N. (2016). Carbon dioxide-mediated vasomotion of extra-cranial cerebral arteries in humans: a role for prostaglandins? *J Physiol*, 594(12), 3463-81. doi: 10.1113/JP272012.
66. Terla, V., Rajbhandari, G. L., Kurian, D., & Pesola, G. R. (2019). A case of right ventricular dysfunction with right ventricular failure secondary to obesity hypoventilation syndrome. *Am J Case Rep*, 20, 1487-1491. doi: 10.12659/AJCR.918395.
67. Ogoh, S., Sato, K., Okazaki, K., Miyamoto, T., Hirasawa, A., & Shibasaki, M. (2014). Hyperthermia modulates regional differences in cerebral blood flow to changes in CO₂. *J Appl Physiol*, 117(1), 46-52. doi: 10.1152/japplphysiol.01078.2013.
68. Pourcyrous, M., Chilakala, S., Elabadi, M. T., Parfenova, H., & Leffler, C. W. (2018). Does prolonged severe hypercapnia interfere with normal cerebrovascular function in piglets? *Pediatr Res*, 84(2), 290-295. doi: 10.1038/s41390-018-0061-5.
69. Sharkey, R. A., Mulloy, E. M., & O'Neill, S. J. (1999). The acute effects of oxygen and carbon dioxide on renal vascular resistance in patients with an acute exacerbation of COPD. *Chest*, 115(6), 1588-92. doi: 10.1378/chest.115.6.1588.
70. Wang, L., Grant, C., Fortune, B., & Cioffi, G. A. (2008). Retinal and choroidal vasoreactivity to altered PaCO₂ in rat measured with a modified microsphere technique. *Exp Eye Res*, 86(6), 908-13. doi: 10.1016/j.exer.2008.03.005.
71. Salinet, A. S. M., Minhas, J. S., Panerai, R. B., Bor-Seng-Shu, E., & Robinson, T. G. (2019). Do acute stroke patients develop hypocapnia? A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 402, 30-39. doi:10.1016/j.jns.2019.04.038.
72. Curley, G., Kavanagh, B. P., & Laffey, J. G. (2010). Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Critical Care Medicine*, 38(5), 1348-1359. doi:10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b.
73. Nagibovich, O. A., Ukhovskiy, D. M., Zhekalov, A. N., Tkachuk, N. A., Arzhavkina, L. G., Bogdanova, E. G., Murzina, E. V., Belikova, T. M. (2016). Mechanisms of hypoxia in the Arctic zone of the Russian Federation. *Vestnik rossijskoj voenno-medicinskoj akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]*, 2(54), 202-205. (in Rus.).
74. Grishin, O. V., Averko, N. N., Zhilina, I. G., Grishin, V. G., & Kovalenko, Yu. (2012). Psychogenic shortness of breath and hypocapnia in patients with ischemic heart disease before and after coronary artery bypass surgery. *Angiologija i sosudistaja hirurgija. Patologija krovoobrashhenija i kardiokirurgija [Angiology and vascular surgery. Circulatory pathology and cardiac surgery]*, 1, 39-42. (in Rus.).
75. Tateyama, T., Asada, M., Suzuki, H., Hashimoto, K., Okazaki, K., & Okutsu, Y. (1994). Effect of 10% carbon dioxide on regional myocardial tissue oxygen tension and myocardial metabolism. *Masui*, 43(1), 59-63.

76. Lanza, G. A., Careri, G., & Crea, F. (2011). Mechanisms of coronary artery spasm. *Circulation*, 124, 1774–82. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037283.
77. Sullivan, G. M., Kent, J. M., Kleber, M., Martinez, J. M., Yeragani, V. K., & Gorman, J. M. (2004). Effects of hyperventilation on heart rate and QT variability in panic disorder pre-and post-treatment. *Psychiatry Research*, 125(1), 29-39. doi:10.1016/j.psychres.2003.10.002.
78. Van Diest, I., Verstappen, K., Aubert, A. E., Widjaja, D., Vansteenwegen, D., & Vlemincx, E. (2014). Inhalation/exhalation ratio modulates the effect of slow breathing on heart rate variability and relaxation. *Applied psychophysiology and biofeedback*, 39(3-4), 171-180. doi:10.1007/s10484-014-9253-x.
79. Kovalenko, S. O., & Kudiy, L. I. (2002). Analysis of the variability of cardiac rhythm reactions in changes of body position. *Visnyk Cherkaskoho universytetu. Serii biologichni nauky [Visnyk of Cherkasy University. Series of biological sciences]*, 39, 70-74. (in Ukr.).
80. Kovalenko, S. O., Kudiy, L. I., & Kalenichenko, O. V. (2004). Heart rhythm variability in individuals with different respiration frequency. *Fiziologichnyi zhurnal [Physiological journal]*, 50(6), 43-47. (in Ukr.).
81. Kovalenko, S. A., & Kudiy, L. I. (2006). Heart rate variability in subjects with different respiratory rates. *Human Physiology*, 32(6), 742-743.
82. Crystal, G. J., Czinn, E. A., & Salem, M. R. (2014). The mechanism of increased blood flow in the brain and spinal cord during hemodilution. *Anesth Analg*, 118, 637–43. doi: 10.1213 / ANE.0000000000000078.
83. Del Pozzi, A. T., Schwartz, C. E., Tewari, D., Medow, M. S., & Stewart, J. M. (2014). Reduced cerebral blood flow with orthostasis precedes hypocapnic hyperpnea, sympathetic activation, and postural tachycardia syndrome. *Hypertension*, 63(6), 1302-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02824.
84. Mahdi, M., Joseph, N. J., Hernandez, D. P., Crystal, G. J., Baraka, A., & Salem, M. R. (2011). *In duced hypocapnia is effective in treating pulmonary hypertension following mitralvalvere placement*. *Middle East J Anaesthesiol*, 21(2), 259-67.
85. Jersenius, U., Fors, D., Rubertsson, S., & Arvidsson, D. (2006). The effects of experimental venous carbon dioxide embolization on hemodynamic and respiratory variables. *Acta Anaesthesiol Scand*, 50(2), 156-62. doi: 10.1111 / j.1399-6576.2006.00933.x.
86. Baković, D., Eterović, D., Valic, Z., Saratlija-Novaković, Ž., Palada, I., Obad, A., & Dujić, Ž. (2006). Increased pulmonary vascular resistance and reduced stroke volume in association with CO₂ retention and inferior vena cava dilatation. *Journal of applied physiology*, 101(3), 866-872. doi:10.1152/jappphysiol.00759.2005.
87. Shoemaker, J. K., O'Leary, D. D., & Hughson R. L. (2001). P_{ET} CO₂ inversely affects MSNA response to orthostatic stress. *Heat and circulatory physiology*, 281(3), H1040-H1046. doi: 10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1040.
88. Gavrisyuk, V. K. (2006). Chronic pulmonary heart: mechanisms of pathogenesis and principles of therapy. *Ukr. pul'monol. Zhurn [Pulmonol. Journal]*. 4, 6-13. (in Rus.).

Summary. V.A. Zavorodnia The influence of different CO₂ levels on hemodynamics: analytical review of literature.

Introduction. As the body responds instantly to changes in CO₂ concentration by 0.1% and attracts dozens of compensatory mechanisms to bring it back to normal, the question of studying the mechanisms of carbon (IV) oxide effects on different parts of the cardiovascular system remains relevant.

Purpose. To analyze scientific literature on the effect of different levels of carbon dioxide on the central and peripheral hemodynamics of humans.

Methods. The analysis of scientific literature.

Results. The scientific literature concerning the influence of hyper- and hypocapnia on the central and peripheral hemodynamics of a person is analyzed. Changes in resistance of resistance vessels and blood flow velocity at different levels of CO₂ in arterial blood are shown. It is noted that in contrast to direct vasodilator effects on coronary circulation, hypercapnia causes vasoconstriction in the pulmonary circulation. There is also a reactivity of heart rate variability, heart rate and cardiac output under such influences. According to modern data, a pure change in cardiac activity during hypercapnia depends on the balance between the direct inhibitory effect of CO₂ and the compensatory adjustments mediated by the pathways of the chemoreflex. The manifestations and mechanisms of action of carbon (IV) oxide on the cardiovascular system are characterized. Because the decrease in the concentration of carbon dioxide in the blood leads to an increase in the affinity of oxygen to hemoglobin, and therefore to the development of hypoxia with all its consequences, shows a relatively greater importance of CO₂ for the regulation of cerebral blood flow than O₂. The mechanisms of

activation of nitric oxide in hypercapnic states and its participation in vasodilation are described. Areas of application of carbon (IV) oxide level control and possible disturbances in its concentration fluctuations are shown.

Conclusion. *The literature analysis shows the necessity of further investigation of both methodical and theoretical aspects of the influence of different levels of CO₂ on human haemodynamics parameters.*

Key words: *hypercapnia, CO₂, hemodynamics, respiratory alkalosis, hyperventilation, гипосарпія.*

Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького

Одержано редакцією 10.07.2019
Прийнято до публікації 12.12.2019