

УДК 616.72-002-085:615.262.1](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872024248-53>

Експериментальні дослідження фармакологічної дії вуглекислого газу в разі корекції запалення суглобів

В. В. Штробля¹, Р. В. Луценко²

¹ Ужгородський національний університет. Україна

² Полтавський державний медичний університет. Україна

Osteoarthritis is considered one of the leading causes of chronic disability and is a significant problem on human health and the economy. Chronic pain is the dominant symptom that prompts patients to seek medical attention. Pain mechanisms in osteoarthritis remained unknown for a long time. However, it is known that chronic inflammation of the joint can be a key factor in the occurrence and exacerbation of pain or changes in the perception of pain. Pharmacological therapy is often based on the use of steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs, but their long-term use or large doses can cause side effects. That is why the development of new methods of treatment of inflammatory processes is the object of active research, as they can affect various mechanisms. In this context, carboxytherapy is an interesting alternative or addition to existing treatment regimens aimed at reducing pain in patients with osteoarthritis. This method involves the administration of medical carbon dioxide (CO₂) to improve blood supply to tissues, which can contribute to humoral, biochemical and tissue mechanisms. Studying the effects of carboxytherapy in animal models of inflammation is important for understanding its potential benefits and mechanisms of action. Objective. Study of anti-inflammatory properties of carboxytherapy both in monotherapy and in its combined use. Methods. Carboxytherapy is the injection of carbon dioxide in monotherapy and when used in combination on the formalin model of inflammation in animals. Results. The obtained research results prove the anti-inflammatory properties of carbon dioxide on the model of formalin inflammation in animals. Conclusions. The combined use of carboxytherapy enhanced the effect of conventional drugs on the formalin model of inflammation in animals. The establishment of an anti-inflammatory effect of carboxytherapy indicates the therapeutic value of CO₂, while emphasizing the need for further in-depth studies to explore its mechanisms and confirm the efficacy for clinical use. Keywords. Carbon dioxide, carboxytherapy, inflammation, oxygenation, osteoarthritis, hypoxia, Bohr effect.

Остеоартрит (ОА) вважається однією з основних причин хронічної інвалідності та є значним тягарем для здоров'я й економіки. Хронічний біль — домінуючий симптом, який змушує пацієнтів звертатися за медичною допомогою. Протягом тривалого часу механізми болю за ОА залишалися невивченими, але зараз відомо, що хронічне запалення суглоба може бути ключовим чинником у виникненні та посиленні болю або зміні його сприйняття. Фармакотерапія часто базується на застосуванні стероїдних і нестероїдних протизапальних препаратів, проте їхнє тривале використання або великі дози можуть викликати побічні ефекти. Саме тому, розвиток нових методик лікування запальних процесів стає об'єктом активних досліджень, оскільки вони можуть впливати на різні механізми. У цьому контексті карбокситерапія являє собою цікаву альтернативу або доповнення існуючих схем лікування, спрямованих на зменшення болю за ОА. Ця методика передбачає введення медичного вуглекислого газу (CO₂) із метою покращення кровопостачання тканин, що може сприяти гуморальним, біохімічним і тканинним механізмам. Дослідження ефектів карбокситерапії на тваринних моделях запалення важливо для розуміння її потенційних переваг і механізмів дії. Мета. Дослідження протизапальних властивостей карбокситерапії як в монотерапії, так і в разі комбінованого її використання. Методи. Карбокситерапія — ін'єкції вуглекислого газу в монотерапії та за комбінованого використання на формаліновій моделі запалення у тварин. Результати. Отримані результати дослідження засвідчують протизапальні властивості вуглекислого газу на моделі формалінового запалення у тварин. Висновки. Комбіноване використання карбокситерапії підсилює дію традиційних ліків на формаліновій моделі запалення у тварин. Підтвердження протизапальних властивостей карбокситерапії вказує на терапевтичну значущість CO₂, водночас наголошуючи на необхідності подальших поглиблених досліджень для вивчення механізмів і підтвердження ефективності для клінічного застосування.

Ключові слова. Вуглекислий газ, карбокситерапія, запалення, оксигенація, остеоартрит, гіпоксія, ефект Бора

Вступ

Остеоартрит (ОА) характеризується, здебільшого, дегенеративними змінами суглобового хряща, які поступово призводять до його руйнування та змін у субхондральній кістці. Протизапальні агенти сповільнюють прогресування ОА і відкривають перспективи для розроблення нових методик лікування, які модифікують захворювання [1, 2].

Залежні від арахідонової кислоти метаболіти, а саме: простагландин E2 (PGE2) і лейкотрієн B4 (LTB4), відіграють вирішальну роль у регуляції болю, запалення і дегенерації хряща [3, 4]. Клінічне лікування запальних захворювань включає нестероїдну або стероїдну терапію [5]. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) зменшують біль і запалення, блокуючи метаболізм арахідонової кислоти ферментом циклооксигенази (ЦОГ) і тим самим продукування простагландинів. Простагландини виконують різноманітну модулюючу функцію за ОА, водночас показники PGE2 важливі під час запалення [6]. Також вони відіграють значну роль не лише у фізіології суглобів, а й у патогенезі суглобових порушень. Крім того, було ідентифіковано — субхондральні остеобласти за ОА можуть синтезувати LTB4, що вказує на значення лейкотрієнів у ремодельованні кістки, пов'язаному з ОА. Таким чином, терапевтичне втручання, яке блокує шляхи ліпоксигенази/циклооксигенази, пригнічуючи синтез простагландинів і лейкотрієнів, може бути корисним для лікування пацієнтів з ОА [4]. НПЗП мають широке коло показів, проте можуть спричинити шлунково-кишкові виразки, кровотечі та порушення функції нирок через їхнє неселективне інгібування обох ізоформ ферменту ЦОГ: конститутивної (ЦОГ-1) та індукцйбельної (ЦОГ-2) ізоформи [7]. З іншого боку, селективні й оборотні інгібітори ЦОГ-2 зі зниженою шлунково-кишковою токсичністю чинять несприятливу дію на серцево-судинну систему [8]. Крім того, використання стероїдних препаратів як протизапальних засобів, також стає вельми суперечливим через їхні численні побічні ефекти [9–11]. Пошук нових протизапальних речовин із потенційно меншим негативним впливом на основі натуральних продуктів, які модулюють запалення, залишається галуззю інтенсивного наукового інтересу.

Ураховуючи можливості CO₂ для забезпечення фармакодинаміки карбокситерапії та необхідність нових комбінованих терапевтичних методів для лікування запалення, в цьому дослідженні

оцінено дію вуглекислого газу на формаліновій моделі запалення.

Карбокситерапія включає контрольоване введення очищеного CO₂ в шари шкіри в терапевтичних, а також естетичних цілях. У фізіологічних умовах вуглекислий газ є продуктом клітинного метаболізму. Введення CO₂ під час карбокситерапії покращує перфузію тканин унаслідок більш високого парціального тиску CO₂ (гіперкапнія). Тимчасова гіпоксія є потужним стимулом до ініціації ангиогенезу [12]. Тому доцільно дослідити протизапальну дію вуглекислого газу і його комбінацію з класичними засобами для лікування остеоартрозу (диклофенаком і хондроїтином).

Мета. Дослідити протизапальні властивості карбокситерапії як у монотерапії, так і в разі комбінованого її використання на формаліновій моделі запалення.

Матеріал і методи

Дослідження проведене на базі віварію Полтавського державного медичного університету відповідно до Гельсінської декларації та схвалено Інституційною спостережною комісією Ужгородського національного університету. Матеріали дослідження розглянуті та схвалені комісією з етичних питань і біомедичної етики Полтавського державного медичного університету (протокол № 225 від 21.03.2024 р.).

Експериментальні дослідження проводили на білих щурах обох статей (n = 56), масою (305 ± 9,72) г, із них жіночої статі — 31 (55,4 %). Тварин утримували в умовах добових ритмів темряви і світла за контрольованої температури (21 ± 2)° C і вологості (55 ± 10) % у приміщенні.

Щурів розподілили з використанням простої випадкової рандомізації, тобто суб'єкти в кожну групу обрані суто випадково для кожного призначення, сформовано сім груп (n = 8): I група — інтактні; II — контрольна патологія (формалін, (Ф)); III — контрольна патологія + диклофенак натрію (ДН), 8 мг/кг (Ф + ДН); IV — контрольна патологія + хондроїтин сульфат (Х), 3 мг/кг (Ф + Х); V — контрольна патологія + диклофенак натрію, 4 мг/кг + CO₂, 0,5 мл (Ф + ДН + CO₂); VI — контрольна патологія + хондроїтин сульфат, 3 мг/кг + CO₂, 0,5 мл (Ф + Х + CO₂); VII — контрольна патологія + CO₂, 0,5 мл (Ф + CO₂).

Підшкірне введення CO₂ проводили на апараті INDAP (Insuf, Чеська Республіка, реєстраційний номер 2012104) із використанням голки BD Mikrolance 3, 30 G ½ (0,3 × 13) mm.

Протизапальну активність вивчали на моделі асептичного формалінового запалення. Як флогоген використовували 2,5 % 0,1 мл розчин формаліну, який вводили субплантарно під апоневроз підшови задньої лапки кожного щура [22].

За розвитком набряку спостерігали в динаміці через 1, 2, 3, 4, 5, 24 год. шляхом вимірювання об'єму набряку лап щурів за допомогою цифрового плетизмометра Ugo Basile 7140 (США) до введення препаратів і наприкінці кожного з часових інтервалів.

Статистичні дослідження

Отримані результати обробляли використовуючи програму Jamovi версія 2.3.21. Дані наведено як середні величини \pm стандартна похибка середнього ($m \pm SE$) ($n = 8$). Нормальність розподілу перевіряли методом Шапіро-Вілка. Результати вивчено за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу з подальшим апостеріорним тестом Тьюкі. Двосторонні тести з рівнем $p < 0,05$ вважалися статистично значущими.

Результати

Об'єм лап тварин у групах вимірювали через 1, 2, 3, 4, 5, 24 год. після ін'єкції запального подразника формаліну. Результати подано як зміну об'єму набряку лап у щурів (мл). За результатами дослідження виявлено протизапальні властивості CO_2 на моделі формалінового запалення, про що свідчить зменшення товщини лап у тварин (таблиця).

На початку спостерігалось значне збільшення діаметра лап щурів у всіх групах, які одержували формалін, порівняно з групою інтактних.

Розвиток контрольної патології під впливом введення формаліну супроводжувався збільшенням об'єму лапки щурів. При цьому найбільший набряк спостерігався на 5 годину дослідження (таблиця).

Через годину після моделювання запалення у щурів усіх груп інгібування набряку лап, викликаного формаліном, виявилось незначущим.

Уже через 2 год. відмічалось вірогідне зменшення об'єму лап щурів у групі III і групі V, порівняно з показниками тварин, яким вводили формалін без корекції.

На 3 год. дослідження в усіх дослідних групах вірогідно зменшувався об'єм лапки. Проте більш значимо інгібування набряку задньої кінцівки щурів спостерігалось у групах з додаванням CO_2 .

Через 4 год. від початку моделювання запалення зменшувався набряк у групі з корекцією формалінового набряку диклофенаком на 10 % ($p < 0,05$), диклофенаком + CO_2 на 22 % ($p < 0,001$), у групі з хондроїтином і CO_2 , а також у групі тварин з корекцією лише CO_2 в середньому на 13 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками контрольної патології (таблиця).

Через 5 год. спостерігалось вірогідне зменшення об'єму лапки експериментальних тварин в усіх групах із корекції формалінового набряку. Слід відмітити, що у групі зі застосуванням CO_2 значення об'єму лапки були на рівні показників у групах із застосуванням диклофенаку і хондроїтину + CO_2 .

Таблиця

Вплив вуглекислого газу на спричинений формаліном набряк лап у щурів (середнє $\pm SE$, $n = 8$), [ДІ]

Група тварин	До патології	Година					
		1	2	3	4	5	24
Інтактна	0,451 \pm 0,009	0,451 \pm 0,009	0,451 \pm 0,009	0,451 \pm 0,009	0,451 \pm 0,009	0,451 \pm 0,009	0,451 \pm 0,009
Контрольна патологія (формалін)	0,454 \pm 0,011	0,489 \pm 0,010	0,539 \pm 0,013	0,615 \pm 0,013	0,701 \pm 0,017	0,770 \pm 0,016	0,651 \pm 0,012
Контрольна патологія + ДН	0,438 \pm 0,010	0,461 \pm 0,011	0,482 \pm 0,012 *	0,551 \pm 0,008 ***	0,640 \pm 0,016 *	0,694 \pm 0,011 ***	0,596 \pm 0,011
Контрольна патологія + Х	0,434 \pm 0,007	0,484 \pm 0,014	0,510 \pm 0,013	0,576 \pm 0,009 *	0,659 \pm 0,014	0,711 \pm 0,011 *	0,589 \pm 0,011 **
Контрольна патологія + ДН + CO_2	0,436 \pm 0,010	0,458 \pm 0,010	0,477 \pm 0,009 **	0,525 \pm 0,006 ***	0,575 \pm 0,008 ***	0,631 \pm 0,011 ***	0,526 \pm 0,022 ***
Контрольна патологія + Х + CO_2	0,430 \pm 0,008	0,468 \pm 0,010	0,495 \pm 0,010	0,550 \pm 0,007 ***	0,617 \pm 0,014 ***	0,681 \pm 0,013 ***	0,589 \pm 0,011 *
Контрольна патологія + CO_2	0,422 \pm 0,006	0,485 \pm 0,008	0,509 \pm 0,009	0,559 \pm 0,004 **	0,621 \pm 0,009	0,690 \pm 0,013 ***	0,594 \pm 0,012:

Примітки. Статистично вивчали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу з наступним апостеріорним тестом Тьюкі. *** — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; * — $p < 0,05$. У порівнянні з групою контрольної патології (формалін).

Через 24 год. від початку моделювання формалінового набряку також визначалось вірогідне зменшення набряку кінцівки в разі корекції диклофенаком, хондроїтином і CO_2 , порівняно з показниками контрольної патології. Комбінування класичних препаратів з CO_2 до диклофенаку зменшувало прояви набряку на 24 % ($p < 0,001$) порівняно з об'ємом лапки за формалінової патології.

Слід зазначити, що комбіноване застосування диклофенаку і CO_2 у разі формалінового набряку вірогідно ефективніше коректувало цю патологію через 3, 4, 5 і 24 год., порівняно з лише диклофенаком. Також комбінація хондроїтину і CO_2 була ефективнішою за контрольної патології за монотерапію хондроїтином через 3, 4, і 24 год. (рисунок).

Обговорення

Субплантна ін'єкція формаліну в лапу щура спричинювала екстравазацію плазми та запалення, яке характеризувалося підвищеним виділенням води з тканини і білка плазми з активацією нейтрофілів і метаболізмом арахідонової кислоти за допомогою ферментних шляхів циклооксигенази. Запалення, спричинене формаліном, призводило як до місцевих, так і до системних змін, у результаті чого виділяли медіатори запалення, зокрема простагландини.

Позитивний вплив карбокситерапії, а також її комбінації з диклофенаком або хондроїтином, обумовлений збільшенням локальної концентрації CO_2 , що сприяє реакції з H_2O та спричиняє вивільнення H^+ , яке змінює місцевий рівень рН,

перетворюючи його на кислоту. Це посилює ефект Бора всередині еритроцитів, відхиляючи вправо криву дисоціації кисню гемоглобіну і, як наслідок, збільшує постачання тканин киснем [13]. Така дія викликає збільшення припливу білків, необхідних для ремоделювання компонентів позаклітинного матриксу, відповідальних за відновлення тканин [14]. Це дослідження підтвердило зменшення запального процесу після лікування карбокситерапією, яке сприяє посиленню проліферації клітин.

Відомо, що різні класи сполук мають протизапальну активність за рахунок інгібування активності та/або експресії ЦОГ-2 та/або iNOS. Деякі дослідження показали, що розширення судин, спричинене карбокситерапією, може бути частково опосередковане оксидом азоту (NO), і це посилює неоангіогенні властивості CO_2 , індукуючи експресію ангіогенних чинників, фактора росту ендотелію судин (VEGF) або основного росту фібробластів фактора (FGF) й інгібування апоптозу ендотеліальних клітин [15]. Попередні досліди надали докази того, що біологічні процеси, модульовані NO, можуть поширюватися і на ангіогенез. Прямі *in vitro* докази того, що NO може індукувати ангіогенез, нещодавно продемонстровані [16]. Також було показано NO-опосередкований ангіогенез у відповідь на тканинну ішемію у NO-дефіцитних мишей щодо можливостей NO індукувати ангіогенез *in vitro* [17].

Використання карбокситерапії може призводити до покращення або відновлення функції мікроциркуляції у випадках її порушення.

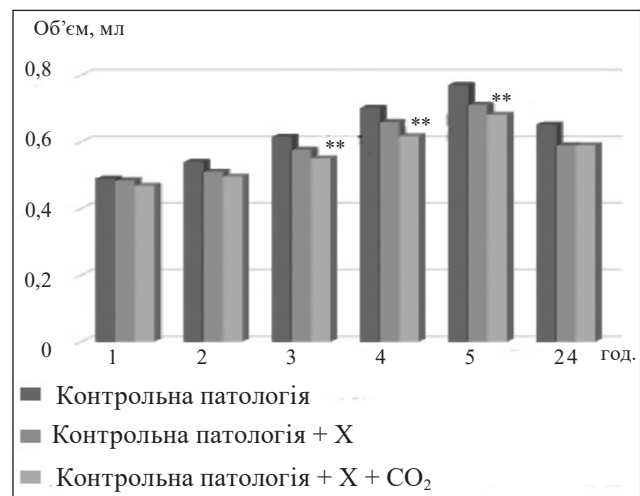
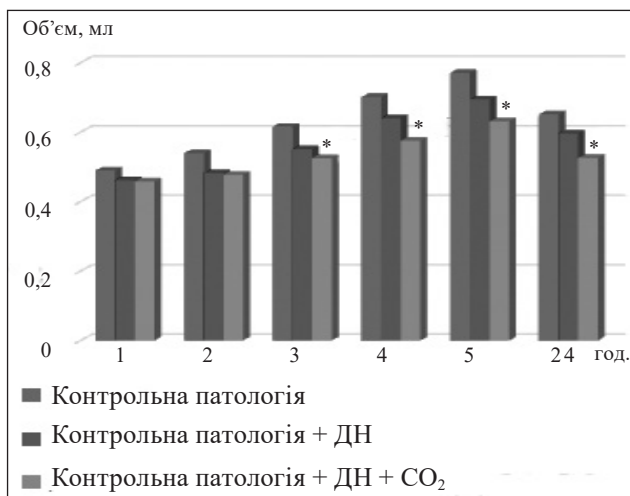


Рисунок. Вплив додавання вуглекислого газу до диклофенаку або хондроїтину на перебіг формалінового набряку лапки щурів (* — $p < 0,05$ вірогідні відмінності в порівнянні з диклофенаком; ** — $p < 0,05$ вірогідні відмінності в порівнянні з хондроїтином)

Результати застосування вуглекислого газу включають не лише покращення локальних параметрів кровообігу і тканинної перфузії, але й індуковане підвищення капілярного кровотоку, зниження шкірного споживання кисню та зсув кривої дисоціації O_2 вправо (ефект Бора) [18]. Вуглекислий газ може мати протизапальну дію завдяки його здатності регулювати різноманітні клітинні та молекулярні шляхи, що беруть участь у запальних реакціях. Це включає модуляцію імунної відповіді, вплив на рівень кисню в тканинах, а також можливість впливати на різні сигнальні шляхи, які регулюють запальні процеси [19]. Розширення кровоносних судин під дією вуглекислого газу збільшує приток крові до ушкодженої ділянки та може сприяти виведенню медіаторів запалення і токсинів із тканин, зменшенню запалення [20]. Зміни рівня рН у тканинах також можуть відбуватися під дією вуглекислого газу [21]. Вони впливають на активність імунних клітин та біологічні процеси, які регулюють запалення. Загалом, протизапальні ефекти вуглекислого газу роблять його перспективним засобом лікування станів, які характеризуються запаленням, таких як ОА.

Ефекти карбокситерапії, які викликають вазодилатацію, зумовлені взаємодією між вивільненим CO_2 та чинниками, які регулюють тканинний кровотік у короткостроковій або довгостроковій перспективах. Дослідження показують, що введення CO_2 може сприяти покращенню локальної швидкості тканинного кровотоку та збільшенню мікроциркуляторного судинного русла, що сприяє ангиогенезу — процесу утворення нових судин [12].

Ці ефекти мають важливе значення для покращення кровопостачання до уражених тканин, що сприяє швидшому виведенню медіаторів запалення та токсинів, а також пришвидшує регенерацію тканин і зменшує запалення.

Отже, карбокситерапія може бути корисним методом лікування для покращення мікроциркуляції та зменшення запалення, завдяки її здатності стимулювати вазодилатацію й ангиогенез.

Висновки

Комбіноване використання карбокситерапії підсилює дію традиційних ліків на формаліновій моделі запалення в тварин. Підтвердження протизапальних властивостей вуглекислого газу вказує на терапевтичну цінність CO_2 , водночас наголошуючи на необхідності подальших поглиблених досліджень для вивчення механізмів

і підтвердження ефективності для клінічного застосування.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

- Knights, A. J., Redding, S. J., & Maerz, T. (2023). Inflammation in osteoarthritis: the latest progress and ongoing challenges. *Current opinion in rheumatology*, 35(2), 128–134. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000923>
- Xu, Z., Ke, T., Zhang, Y., Guo, L., Chen, F., & He, W. (2021). Danshensu inhibits the IL-1 β -induced inflammatory response in chondrocytes and osteoarthritis possibly via suppressing NF- κ B signaling pathway. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 27(1), 80. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00329-9>
- Cho, J. H., Park, Y. G., Choi, J., Adam, G. O., Ju, E. M., Park, H., & Oh, H. G. (2022). Long-term intake of Lilium lancifolium mitigated osteoarthritic effects by suppressing inflammatory cytokines in a dog model. *Veterinary world*, 15(8), 2012–2020. <https://doi.org/10.14202/vet-world.2022.2012-2020>
- Kondreddy, V., Banerjee, R., Devi, B. L. A. P., Muralidharan, K., & Piramanayagam, S. (2024). Inhibition of the MALT1-LPCAT3 axis protects cartilage degeneration and osteoarthritis. *Cell communication and signaling: CCS*, 22(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s12964-024-01547-4>
- Bonanzinga, T., De Sensi, A. G., Balzarini, B., Doro, G. L., Bertolino, L., Forte, L., & Kon, E. (2024). An Innovative Topical Medical Device with Hyaluronic Acid and Polypeptides in Patients with Reduced Knee Function. *Journal of functional morphology and kinesiology*, 9(1), 31. <https://doi.org/10.3390/jfmk9010031>
- Wheeler, J. J., Domenichiello, A. F., Jensen, J. R., Keyes, G. S., Maiden, K. M., Davis, J. M., Ramsden, C. E., & Mishra, S. K. (2022). Endogenous Derivatives of Linoleic Acid and their Stable Analogs Are Potential Pain Mediators. *JID innovations: skin science from molecules to population health*, 3(2), 100177. <https://doi.org/10.1016/j.xjidi.2022.100177>
- Lutsenko R.V. Moisieieva N.V., Sydorenko A.H. Ostrovska H.Yu. Kapustianska A.A. (2023) Ways to promote the efficiency of herpetic stomatitis treatment. *Medicini Perspektiv*, 28(2), 71-76.
- Zheng, L., Zhang, Z., Sheng, P., & Mobasher, A. (2021). The role of metabolism in chondrocyte dysfunction and the progression of osteoarthritis. *Ageing research reviews*, 66, 101249. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101249>
- Clayton, S. A., Lockwood, C., O'Neil, J. D., Daley, K. K., Hain, S., Abdelmottaleb, D., Bolimowska, O. O., Tennant, D. A., & Clark, A. R. (2023). The glucocorticoid dexamethasone inhibits HIF-1 α stabilization and metabolic reprogramming in lipopolysaccharide-stimulated primary macrophages. *Discovery immunology*, 2(1), kyad027. <https://doi.org/10.1093/discim/kyad027>
- Bankole, A., & Greear, E. L. (2023). Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Increased Awareness as a Management Strategy for Prevention of this Complication in Patients with Systemic Autoimmune Rheumatic Disease. *European journal of rheumatology*, 10(3), 97–100. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2023.22086>
- Kabdy, H., Azraida, H., Agouram, F., Oufquir, S., Laadraoui, J., Baslam, A., Aitbaba, A., Ouazzani, M. E., Elyazouli, L., Aboufatima, R., Garzoli, S., & Chait, A. (2023). Antiarthritic and Anti-Inflammatory Properties of Cannabis sativa Essential Oil in an Animal Model. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 17(1), 20. <https://doi.org/10.3390/ph17010020>

12. Rivers, R. J., & Meininger, C. J. (2023). The Tissue Response to Hypoxia: How Therapeutic Carbon Dioxide Moves the Response toward Homeostasis and Away from Instability. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5181. <https://doi.org/10.3390/ijms24065181>
13. Brochado, T. M. M., de Carvalho Schweich, L., Di Pietro Simoes, N., Oliveira, R. J., & Antonioli-Silva, A. C. M. B. (2019). Carboxytherapy: Controls the inflammation and enhances the production of fibronectin on wound healing under venous insufficiency. *International wound journal*, 16(2), 316–324. <https://doi.org/10.1111/iwj.13031>
14. Amano-Iga, R., Hasegawa, T., Takeda, D., Murakami, A., Yatagai, N., Saito, I., Arimoto, S., Kakei, Y., Sakakibara, A., & Akashi, M. (2021). Local Application of Transcutaneous Carbon Dioxide Paste Decreases Inflammation and Accelerates Wound Healing. *Cureus*, 13(11), e19518. <https://doi.org/10.7759/cureus.19518>
15. Hirota, J., Hasegawa, T., Inui, A., Takeda, D., Amano-Iga, R., Yatagai, N., Saito, I., Arimoto, S., & Akashi, M. (2023). Local application of a transcutaneous carbon dioxide paste prevents excessive scarring and promotes muscle regeneration in a bupivacaine-induced rat model of muscle injury. *International wound journal*, 20(4), 1151–1159. <https://doi.org/10.1111/iwj.13974>
16. Yelins'ka, A.M., Akimov, O.Y., Kostenko, V.O. (2019). Role of AP-1 transcriptional factor in development of oxidative and nitrosative stress in periodontal tissues during systemic inflammatory response. *Ukrainian Biochemical Journal*, 91(1), 80-85. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj91.01.080>
17. Cai, Y., Zhang, B., Shalamu, A., Gao, T., & Ge, J. (2022). Soluble guanylate cyclase (sGC) stimulator vericiguat alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by improving microcirculation. *Annals of translational medicine*, 10(12), 662. <https://doi.org/10.21037/atm-22-2583>
18. Seirafianpour, F., Atefi, N., Amin, N. G., Namazi, M. R., Behrangi, E., Shafiei, A., Ghassemi, M., Mozafarpour, S., & Goodarzi, A. (2024). Effectiveness, safety, and patient satisfaction of carboxytherapy as an adjunctive treatment for periorbital hyperpigmentation. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, 30(3), e13651. <https://doi.org/10.1111/srt.13651>
19. Rivers, R. J., & Meininger, C. J. (2023). The Tissue Response to Hypoxia: How Therapeutic Carbon Dioxide Moves the Response toward Homeostasis and Away from Instability. *International journal of molecular sciences*, 24(6), 5181. <https://doi.org/10.3390/ijms24065181>
20. Ratano, S., Jovanovic, B., & Ouabo, E. C. (2023). Effects of the Percutaneous Carbon Dioxide Therapy on Post-surgical and Post-traumatic Hematoma, Edema and Pain. *Journal of orthopaedic case reports*, 13(12), 11–17. <https://doi.org/10.13107/jocr.2023.v13.i12.4058>
21. Stolecka-Warzecha, A., Chmielewski, Ł., Deda, A., Smich, A., Lebledowska, A., & Wilczyński, S. (2022). The Influence of Carboxytherapy on Scar Reduction. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 15, 2855–2872. <https://doi.org/10.2147/CCID.S389380>
22. (2001). Preclinical studies of medicinal products: method, recommendations; 15th ed. K. : Avicenna Publishing House

Стаття надійшла до редакції 13.05.2024

EXPERIMENTAL RESEARCH OF THE PHARMACOLOGICAL EFFECT OF CARBON DIOXIDE IN THE CORRECTION OF INFLAMMATION

V. V. Shtroblia ¹, R. V. Lutsenko ²¹ Uzhhorod National University. Ukraine² Poltava State Medical University. Ukraine✉ Viktor Shtroblia, MD: viktor.shtroblia@uzhnu.edu.ua✉ Ruslan Lutsenko, MD, Prof.: farmaluru@gmail.com