

УДК 616.72-002-085.27CO2-092.9(045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872024458-63>

Експериментальна оцінка ефективності застосування CO₂ на карагеніновій моделі запалення: нові перспективи в лікуванні остеоартриту

В. В. Штробля

Ужгородський національний університет. Україна

Osteoarthritis (OA) is a chronic degenerative joint disease that leads to pain and limited mobility. Inflammation is a key pathogenetic factor in OA, which is accompanied by the activity of pro-inflammatory cytokines. One of the most promising methods of treating inflammation is carboxytherapy (CO₂), which has low toxicity and physiological safety, but its interaction with other anti-inflammatory drugs is not well understood. Objective. To evaluate the anti-inflammatory effect of CO₂ in animal models of carrageenan inflammation and to study its combined use with diclofenac and chondroitin. Methods. The study was conducted on 56 Wistar rats, which were randomly divided into 7 groups. Inflammation was modelled by injecting carrageenan into the limb of the animals. Prophylactic injections of anti-inflammatory drugs (diclofenac, chondroitin) were performed intraperitoneally and CO₂ subcutaneously one hour later. The size of the edema was analysed 1, 2, 3 and 5 hours after the injection. The rectal temperature of the animals was also measured to determine the overall inflammation. Results. One hour after the administration of carrageenan, the volume of the limb in group VII decreased to (0.429 ± 0.020) ml ($p < 0.001$), and in group VI — to (0.441 ± 0.017) ml ($p < 0.001$). After 2 hours, the maximum decrease in limb edema was observed in group VII — (0.491 ± 0.017) ml (by 52 %, $p < 0.001$), and in group VI — (0.495 ± 0.012) ml (by 38 %, $p < 0.001$). After 5 hours, the size of the limb edema in group VI decreased to (0.559 ± 0.030) ml (by 51 %, $p < 0.001$), and in group VII — to (0.571 ± 0.016) ml (by 46 %, $p < 0.001$). Rectal temperature in group VI decreased to (37.7 ± 0.3) °C (by 1.5 °C, $p < 0.001$), and in group VII — to (38.3 ± 0.2) °C (by 0.9 °C, $p < 0.001$). Conclusions. Carboxytherapy has a pronounced anti-inflammatory effect, which is manifested in the reduction of edema and temperature, especially when combined with diclofenac or chondroitin. Further research may be aimed at studying the possible mechanisms of the positive effect of CO₂, optimising therapeutic regimens and determining the long-term effects of carboxytherapy. Key words. Carrageenan inflammation, carboxytherapy, CO₂, diclofenac, chondroitin, anti-inflammatory effect.

Остеоартрит (ОА) — хронічне дегенеративне захворювання суглобів, що призводить до болю та обмеження рухливості. Запалення є ключовим патогенетичним фактором ОА, який супроводжується активністю прозапальних цитокінів. Однією із перспективних методик лікування запалення є карбокситерапія (CO₂), яка має низьку токсичність і фізіологічну безпечність, проте її взаємодія з іншими протизапальними засобами недостатньо вивчена. Мета. Оцінити протизапальну дію CO₂ на моделі карагенінового запалення в тварин і дослідити його комбіноване застосування з диклофенаком і хондроїтином. Методи. Експеримент проведено на 56 щурах лінії Wistar, яких рандомізували на 7 груп. Запалення моделювали шляхом введення карагеніну в кінцівку тварин. Профілактично за годину робили ін'єкції протизапальних засобів (диклофенак, хондроїтин) внутрішньочеревинно та CO₂ підшкірно. Аналіз розміру набряку проводили через 1, 2, 3 та 5 год після ін'єкції. Також вимірювали ректальну температуру тварин для визначення загального запалення. Результати. Через годину після введення карагеніну обсяг кінцівки у групі VII зменшився до (0,429 ± 0,020) мл ($p < 0,001$), а у групі VI — до (0,441 ± 0,017) мл ($p < 0,001$). Через 2 год максимальне зменшення величини набряку кінцівки спостерігалось у групі VII — (0,491 ± 0,017) мл (на 52 %, $p < 0,001$), а у групі VI — (0,495 ± 0,012) мл (на 38 %, $p < 0,001$). Через 5 год розмір набряку кінцівки у групі VI зменшився до (0,559 ± 0,030) мл (на 51 %, $p < 0,001$), а у групі VII — до (0,571 ± 0,016) мл (на 46 %, $p < 0,001$). Ректальна температура в групі VI знизилася до (37,7 ± 0,3) °C (на 1,5 °C, $p < 0,001$), а у групі VII — до (38,3 ± 0,2) °C (на 0,9 °C, $p < 0,001$). Висновки. Карбокситерапія має виражений протизапальний ефект, який проявляється в зменшенні набряку та температури, особливо за комбінованого застосування з диклофенаком або хондроїтином. Подальші дослідження можуть бути спрямовані на вивчення можливих механізмів позитивної дії CO₂, оптимізації терапевтичних схем і визначення довготривалих ефектів карбокситерапії.

Ключові слова. Карагенінове запалення, карбокситерапія, CO₂, диклофенак, хондроїтин, протизапальна дія

Вступ

Остеоартрит (ОА) — хронічне захворювання суглобів, яке вражає колінні, кульшові суглоби, кисті рук і хребет, спричиняючи біль, скутість і обмеження рухливості [1]. За даними Global Burden of Disease (2019), ОА займає 16-те місце серед причин інвалідності за індексом YLD, який враховує роки, втрачені через непрацездатність [2]. Основним чинником розвитку ОА є запалення, яке супроводжується активністю прозапальних цитокінів, таких як IL-6 і фактор росту ендотелію судин [2]. Гостра фаза включає судинні зміни й активацію клітин. Макрофаги відіграють ключову роль у регуляції запальної відповіді [3]. Карагенін використовується для моделювання гострого запалення у тварин, оскільки активує специфічні медіатори та спричинює судинні зміни [4].

Постійно проводиться пошук нових і вдосконалених методик лікування запалення. Однією з них є карбокситерапія (введення CO₂), яка вирізняється безпечністю та низькою токсичністю [5]. CO₂ вводиться підшкірно або черезшкірно, забезпечуючи як місцеву, так і системну терапевтичну дію. Карбокситерапія ефективна для лікування судинних захворювань, остеоартриту, ревматичних хвороб, а також у фізіотерапії та бальнеотерапії [6]. Також вона покращує оксигенацію, ангіогенез, знижує окислювальний стрес і посилює кровотік, що робить його дієвим у різних патологічних станах [7]. Попри широке застосування в клініці, наслідки взаємодії CO₂ з іншими засобами для корекції запалення недостатньо вивчені.

Мета: вивчити протизапальну дію CO₂ на моделі карагенінового запалення в тварин, а також вивчити його комбіноване застосування з іншими протизапальними засобами.

Матеріал і методи

Протоколи дослідження були схвалені інституційним етичним комітетом із використання тварин і комісією з біоетики Ужгородського національного університету (протокол № 9/2 від 07.06.2023 р.) та Полтавського державного медичного університету (протокол № 225 від 21.03.2024 р.). Досліди виконані на 56 білих статевозрілих щурах лінії Wistar, масою 285–315 г, з яких 34 (60,70 %) — самиці. Тварини знаходились у стандартних умовах віварію за температури (22 ± 2) °C, відносної вологості (55 ± 5) %, та 12-годинному світловому режимі, у клітках по 4–5 щурів, були на харчовому раціоні у вигляді кормової суміші й мали вільний цілодобовий доступ до води з автоматизованих поїлок. Експери-

ментальні дослідження, які проводились, відповідають вимогам Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілях» (Страсбург, 1985), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3446 — IV від 21.02.2006 р.). Щурів рандомізували за статтю та розподілили на 7 груп по 8 особин у кожній (n = 8):

- I — інтактний контроль (фізіологічний розчин);
- II — контрольна патологія (карагенін 1 %, 0,1 мл);
- III — контрольна патологія + диклофенак натрію (8 мг/кг, внутрішньочеревинно);
- IV — контрольна патологія + хондроїтин сульфат (3 мг/кг, внутрішньочеревинно);
- V — контрольна патологія + вуглекислий газ (CO₂, 0,5 мл, п/ш);
- VI — контрольна патологія + диклофенак натрію (4 мг/кг) + CO₂ (0,5 мл);
- VII — контрольна патологія + хондроїтин сульфат (3 мг/кг) + CO₂ (0,5 мл).

Для вивчення протизапальної активності використовували модель набряку кінцівки, індукованої карагеніном. Запалення викликали ін'єкцією 0,1 мл 1 % розчину карагеніну в підапоневротичну ділянку правої кульшової кінцівки щура. Розмір набряку вимірювали до моделювання патології та через 1, 2, 3 і 5 год після ін'єкції за допомогою плетизмометра. За годину до відтворення карагенінового тесту внутрішньочеревинно вводили диклофенак у дозі 8 і 4 мг/кг і хондроїтин — 3 мг/кг, а також вуглекислий газ підшкірно — 0,5 мл на тварину. Групі інтактного контролю — фізіологічний розчин в еквівалентному обсязі. Введення CO₂ проводили за допомогою апарата INDAP Insuf (Чеська Республіка) з використанням голки BD Mikrolance — 3, 30-G×½ (0,3×13) мм. Додатково вимірювали ректальну температуру щурів за допомогою цифрового термометра.

Дані обробляли використовуючи програму Jamovi версії 2.3.21. Результати наведені як середні значення ± стандартне відхилення. Для перевірки нормальності використовували тест Шапіро-Вілка. Для порівняння груп застосовували t-тест Велча або тест Тьюкі за умов нормального розподілу, а для ненормального — критерій Крускала-Волліса з поправкою Бонферроні. Статистично значущими вважали результати за p < 0,05.

Результати

Дослідження впливу вуглекислого газу (CO_2) на карагенінове запалення у щурів показало значні зміни в обсягу набряку кінцівки та ректальної температури після його введення. У таблиці наведено середні значення $\pm$ стандартні відхилення ($\text{Mean} \pm \text{SD}$) об'єму кінцівки тварин до та через 1, 2, 3 і 5 год після введення карагеніну, а також зміни ректальної температури.

Після введення карагеніну відразу спостерігалось значне збільшення розмірів набряку кінцівки в усіх експериментальних групах порівняно з групою інтактного контролю, що свідчить про розвиток запальної реакції.

Через годину

Після індукції карагенінового запалення спостерігалися суттєві зміни величини набряку кінцівки у всіх групах. Найбільше зниження відзначено в групі VII (CO_2 + хондроїтин), де воно досягло ($0,429 \pm 0,020$) мл, що на 0,10 мл менше, ніж у групі II (контрольна патологія) ($0,529 \pm 0,022$) мл, $p < 0,001$). Це відповідає зменшенню на 49 %, що є найкращим результатом. У групі VI (CO_2 + диклофенак) розмір набряку також значно знизився до ($0,441 \pm 0,017$) мл, що менше порівняно з групою контрольної патології.

Через 2 години

Протизапальний ефект продовжував зростати через 2 год після введення препаратів. У групі VII (CO_2 + хондроїтин) обсяг кінцівки зменшився до ($0,491 \pm 0,017$) мл, що на 52 % менше порівняно з групою контрольної патології (різниця 0,118 мл, $p < 0,001$). У групі VI (CO_2 + диклофенак) розмір набряку становив ($0,495 \pm 0,012$) мл, що означає зменшення на 38 % (різниця 0,114 мл, $p < 0,001$). Це свідчить про значну протизапальну дію CO_2 у комбінації з хондроїтином і диклофенаком.

Через 3 години

У групах із комбінованою терапією через 3 год після індукції запалення зниження величини набряку залишалося найбільшим. У групі VII (CO_2 + хондроїтин) — ($0,579 \pm 0,020$) мл, що на 51 % менше, ніж у групі контрольної патології (різниця 0,161 мл, $p < 0,001$). У групі VI (CO_2 + диклофенак) обсяг набряку знизився до ($0,586 \pm 0,026$) мл, що на 49,2 % менше порівняно з групою II (різниця 0,154 мл, $p < 0,001$). Ці результати підкреслюють тривалу ефективність комбінованої терапії.

Через 5 годин

Після індукції запалення комбіноване використання CO_2 продовжувало демонструвати ви-

сокий протизапальний ефект навіть через 5 год. У групі VI (CO_2 + диклофенак) розмір набряку знизився до ($0,559 \pm 0,030$) мл, що на 51 % менше, ніж у групі контрольної патології (різниця 0,136 мл, $p < 0,001$). У групі VII (CO_2 + хондроїтин) він зменшився до ($0,571 \pm 0,016$) мл, що становить 46 % зменшення порівняно з групою II (різниця 0,124 мл, $p < 0,001$). У групі V (CO_2) також відзначалося значне зниження обсягу набряку на 30 % ($p < 0,001$), що підкреслює ефективність навіть у разі використання CO_2 як монотерапії.

Таким чином, результати демонструють високу протизапальну активність CO_2 , особливо під час його застосування в комбінації з диклофенаком і хондроїтином. Найбільший ефект спостерігався протягом 2–5 год після індукції запалення, що підкреслює перспективність використання CO_2 у комплексній терапії запальних захворювань.

У динаміці дослідження спостерігалися зміни розміру набряку кінцівки у щурів у різних експериментальних групах, які відображають зменшення запального процесу. У групі II (контрольна патологія) зафіксовано найбільше його збільшення через 3 год — +80; годину — +29, 2 год — +48, через 5 год — +69 %.

Група III (диклофенак) — зменшення набряку через 1, 2, 3 і 5 год становило (у %): –27; –38; –30,67; –29. Найбільший ефект (–38 %) спостерігався через 2 год.

Група IV (хондроїтин) — зменшення величини набряку через 1, 2, 3 і 5 год складало (у %): –31, –44, –35, –27. Максимально знизився (–44 %) через 2 год.

Група V (CO_2) — через 1, 2, 3 і 5 год виявили зменшення (у %): –35, –47, –33, –30. Найвищий ефект (–47 %) виявили через 2 год, після чого ефективність поступово знижувалася.

У групі VI (диклофенак + CO_2) зафіксовано зменшення обсягу набряку (у %): –44; –38; –49,2; –51 через 1, 2, 3 і 5 год відповідно. Максимальне зменшення (–51 %) спостерігалось через 5 год, що свідчить про синергічний ефект у разі комбінування диклофенаку з CO_2 .

У групі VII (хондроїтин + CO_2) виявили зменшення розміру набряку кінцівки (у %): –49; –52; –51,44; 46 через 1, 2, 3 і 5 год відповідно. Найбільше зниження (–52 %) відбулося через 2 год.

Ці результати демонструють, що CO_2 у комбінації з диклофенаком і хондроїтином має виражену протизапальну дію, особливо через 2–5 год після введення.

Вплив CO₂ та його комбінацій з диклофенаком і хондроїтином на ректальну температуру в щурів на карагеніновій моделі запалення

Температура тіла — важливий параметр, який оцінювався під час дослідження. Отримані результати показують, що температура тіла щурів у групі II (контрольна патологія) значно підвищувалась до $(39,2 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ порівняно з показниками інтактних тварин $(37,3 \pm 0,2)^\circ\text{C}$ (табл.). Ця гіпертермічна реакція верифікувала розвиток карагенінового запалення.

У процесі аналізу результатів експериментальних груп виявлено значні зміни температури порівняно з групою II.

Група III (диклофенак) — зменшилася до $(38,0 \pm 0,2)^\circ\text{C}$, що на $1,2^\circ\text{C}$, або на $-3,06\%$ менше від групи II ($p < 0,001$). Це підтверджує виразний протизапальний і гіпотермічний ефект диклофенаку за умов карагенінового запалення.

Група IV (хондроїтин) — знизилася до $(38,9 \pm 0,4)^\circ\text{C}$, що на $0,3^\circ\text{C}$ нижче, ніж у групі II. Проте ця різниця не була статистично значущою ($p = 0,146$).

Група V (CO₂) — зменшилася до $(38,6 \pm 0,3)^\circ\text{C}$, що на $0,6^\circ\text{C}$, або на $-1,53\%$ менше, ніж у групі II ($p < 0,001$). Це вказує на помірний гіпотермічний і протизапальний ефект CO₂.

Група VI (диклофенак + CO₂). Найбільше зниження температури спостерігалось у цій групі — до $(37,7 \pm 0,3)^\circ\text{C}$, що на $1,5^\circ\text{C}$ (або $3,83\%$, $p < 0,001$) менше

від групи II. Це підтверджує синергічний ефект диклофенаку та CO₂, що значно знижують температуру і, відповідно, інтенсивність запального процесу.

Група VII (хондроїтин + CO₂) — знизилася до $(38,3 \pm 0,2)^\circ\text{C}$, що на $0,9^\circ\text{C}$ (або $2,30\%$, $p < 0,001$) менше від групи II. Це вказує на ефективність комбінації хондроїтину з CO₂ у зниженні запальної гіпертермії, хоча ефект і не настільки сильний, як комбінація диклофенаку з CO₂.

Отримані результати показують, що карбокситерапія виявляє самостійний гіпотермічний ефект, але найпомітніший результат досягається за її комбінації з іншими протизапальними засобами. У групах VI та VII зафіксовано виражений системний протизапальний ефект CO₂, що може бути пов'язано з його впливом на загальний стан організму та зменшення запальної відповіді. Найбільш значущі зміни температури спостерігалися в комбінації CO₂ з диклофенаком (група VI), що підтверджує синергічний ефект цих речовин. Вплив CO₂ також значно покращував протизапальну ефективність хондроїтину, що також є важливим доповненням до традиційної терапії запальної реакції, зокрема суглобів.

Таким чином, застосування карбокситерапії на моделі карагенінового запалення в щурів продемонструвало значну протизапальну дію, яка проявлялась у зменшенні розміру набряку протягом усього періоду спостереження та зниженні температури тіла.

Таблиця

Вплив CO₂ на об'єм кінцівки та ректальну температуру щурів на тлі карагенінової моделі запалення (Mean $\pm$ SD, n = 8)

Група тварин	До патології n = 8	Через 1 год n = 8	Через 2 год n = 8	Через 3 год n = 8	Через 5 год n = 8	Ректальна температура, $^\circ\text{C}$ n = 8
Інтактний контроль	$0,427 \pm 0,029$	$0,427 \pm 0,029$	$0,427 \pm 0,029$	$0,427 \pm 0,029$	$0,427 \pm 0,029$	$37,3 \pm 0,2$
II (контрольна патологія)	$0,410 \pm 0,028$	$0,529 \pm 0,022$	$0,609 \pm 0,022$	$0,740 \pm 0,025$	$0,695 \pm 0,037$	$39,2 \pm 0,2$
III	$0,404 \pm 0,019$	$0,455 \pm 0,019^{***}$	$0,496 \pm 0,016^{***}$	$0,644 \pm 0,030^{***}$	$0,617 \pm 0,026^{***}$	$38,0 \pm 0,2^{***}$
IV	$0,395 \pm 0,019$	$0,459 \pm 0,029^{***}$	$0,506 \pm 0,012^{***}$	$0,676 \pm 0,025^{***}$	$0,624 \pm 0,030^{***}$	$38,9 \pm 0,4^{***}$
V	$0,406 \pm 0,019$	$0,463 \pm 0,027^{***}$	$0,514 \pm 0,023^{***}$	$0,659 \pm 0,031^{***}$	$0,613 \pm 0,026^{***}$	$38,6 \pm 0,3^{***}$
VI	$0,395 \pm 0,019$	$0,441 \pm 0,017^{***}$	$0,495 \pm 0,012^{***}$	$0,586 \pm 0,026^{***}$	$0,559 \pm 0,030^{**}$	$37,7 \pm 0,3^{***}$
VII	$0,401 \pm 0,014$	$0,429 \pm 0,020^{***}$	$0,491 \pm 0,017^{***}$	$0,579 \pm 0,020^{***}$	$0,571 \pm 0,016^{***}$	$38,3 \pm 0,2^{***}$
Статистична значущість міжгрупової відмінності	F = 1,34 p = 0,282	F = 16,40 p < 0,001	F = 35,20 p < 0,001	F = 92,10 p < 0,001	F = 50,10 p < 0,001	F = 80,10 p < 0,001
Normality Test (Shapiro-Wilk)	W = 0,984 p = 0,657	W = 0,984 p = 0,682	W = 0,988 p = 0,841	W = 0,983 p = 0,602	W = 0,988 p = 0,830	W = 0,992 p = 0,966

Примітки: Статистичний аналіз проводили 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 (карагенін).

Обговорення

Результати дослідження показали, що застосування CO₂ окремо й у комбінації з диклофенаком і хондроїтином приводить до пригнічення карагенінового запалення (набряку кінцівки та гіпертермічної реакції). Набряк можна описати як двофазну реакцію: рання фаза триває протягом години і включає вироблення гістаміну та брадікініну, тоді як пізня супроводжується інфільтрацією нейтрофілів [4]. CO₂ у вигляді монотерапії інгібував обидві фази набряку, хоча більше першу. У той же час за додавання CO₂ до диклофенаку або хондроїтину динаміка змінювалась, що сприяло подовженню дії зазначених комбінацій. Цей ефект, імовірно, зумовлений зниженням вивільнення медіаторів запалення під впливом CO₂. Також встановлена протизапальна дія CO₂, яка може бути пов'язана з поліпшенням мікроциркуляції та зниженням рівня кисневого стресу в тканинах, що привело до зменшення запальної відповіді [4]. Крім того, карбокситерапія може впливати на імунні реакції, модулюючи активність прозапальних цитокінів і медіаторів запалення [8–11], обмежуючи тим самим його прояви. Вочевидь CO₂ може зменшувати активність нейтрофілів і макрофагів, що відіграють ключову роль у розвитку запалення [12].

Введення CO₂ як протизапального засобу привело до помітного зниження температури в щурів. Отримані результати узгоджуються з даними інших авторів, які показали здатність CO₂ зменшувати запалення [13]. Можливим механізмом протизапальної дії CO₂ може бути створення гіпоксичного середовища, яке пригнічує продукцію прозапальних цитокінів і зменшує запальну реакцію [11, 13]. Цей механізм лежить в основі здатності CO₂ блокувати активацію макрофагів і синтез простагландинів, що додатково підсилює його ефективність у протизапальному процесі [4]. Літературні джерела підтверджують, що карбокситерапія перспективний метод лікування запальних захворювань [4, 14–16]. Наші попередні дослідження також показали, що CO₂, як самостійно, так і в комбінації з диклофенаком або хондроїтином, значно зменшував запалення в щурів [17].

Таким чином, карбокситерапія ефективний засіб у боротьбі з гострим запаленням і може бути корисним як самостійний агент або в комбінації з іншими лікувальними засобами для посилення протизапальної дії.

Подальші дослідження можуть бути спрямовані на вивчення можливих механізмів позитивної дії CO₂, а також оптимізації дозувань для досягнення максимального терапевтичного ефекту; вивчення альтернативних шляхів введення та різних схем призначення, що покращить і обґрунтують клінічне застосування цього засобу.

Висновки

Введення карагеніну викликало розвиток класичної запальної реакції, що супроводжувалося збільшенням обсягу набряку кінцівки в щурів та підвищенням температури тіла.

Застосування комбінації карбокситерапії із диклофенаком або хондроїтином ефективно корегувало явища запалення.

Монотерапія CO₂ виявляла місцеву протизапальну дію на тлі карагеніну.

Конфлікт інтересів. Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Antony, B., & Singh, A. (2021). Imaging and biochemical markers for osteoarthritis. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(7), 1205. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11071205>
2. Katz, J. N., Arant, K. R., & Loeser, R. F. (2021). Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A Review. *JAMA*, 325(6), 568–578. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>
3. Fernandes, T. L., Gomoll, A. H., Lattermann, C., Hernandez, A. J., Bueno, D. F., & Amano, M. T. (2020). Macrophage: a potential target on cartilage regeneration. *Frontiers in immunology*, 11, 111. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00111>
4. Patil, K. R., Mahajan, U. B., Unger, B. S., Goyal, S. N., Belemkar, S., Surana, S. J., Ojha, S., & Patil, C. R. (2019). Animal models of inflammation for screening of anti-inflammatory drugs: implications for the discovery and development of phytopharmaceuticals. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4367. <https://doi.org/10.3390/ijms20184367>
5. Fabry, Monnet, Schmidt, Lussion, Carpentier, Bague, & Dubray. (2009). Clinical and microcirculatory effects of transcutaneous CO₂ therapy in intermittent claudication. Randomized double-blind clinical trial with a parallel design. *Vasa*, 38(3), 213–224. <https://doi.org/10.1024/0301-1526.38.3.213>
6. Zelenkova, G. (2019). Carboxytherapy: the latest research. Svidnik: MEDEXIM. (in Ukrainian)
7. Shtroblia, V., Filip, S., & Lutsenko, R. (2024). Multifunctional capabilities of CO₂ for providing pharmacodynamics of carboxytherapy. *TRAUMA*, 24(4), 30–36. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.4.24.2023.962>
8. Cortes-Puentes, G. A., Westerly, B., Schiavo, D., Wang, S., Stroetz, R., Walters, B., Hubmayr, R. D., & Oeckler, R. A. (2019). Hypercapnia alters alveolar epithelial repair by a pH-dependent and Adenylate cyclase-mediated mechanism. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36951-7>
9. Phelan, D. E., Mota, C., Lai, C., Kierans, S. J., & Cummins, E. P. (2021). Carbon dioxide-dependent signal transduction in mammalian systems. *Interface Focus*, 11(2), 20200033. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2020.0033>
10. Shigemura, M., Lecuona, E., Angulo, M., Dada, L. A., Edwards, M. B., Welch, L. C., Casalino-Matsuda, S. M., Sporn, P. H., Vadász, I., Helenius, I. T., Nader, G. A.,

- Gruenbaum, Y., Sharabi, K., Cummins, E., Taylor, C., Bharat, A., Gottardi, C. J., Beitel, G. J., Kaminski, N., ... Sznajder, J. I. (2019). Elevated CO₂ regulates the Wnt signaling pathway in mammals, *Drosophila melanogaster* and *Caenorhabditis elegans*. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54683-0>
11. Masterson, C., Horie, S., McCarthy, S. D., Gonzalez, H., Byrnes, D., Brady, J., Fandiño, J., Laffey, J. G., & O'Toole, D. (2021). Hypercapnia in the critically ill: insights from the bench to the bedside. *Interface Focus*, 11(2), 20200032. <https://doi.org/10.1098/rsfs.2020.0032>
 12. Cummins, E. P., Oliver, K. M., Lenihan, C. R., Fitzpatrick, S. F., Bruning, U., Scholz, C. C., Slattery, C., Leonard, M. O., McLoughlin, P., & Taylor, C. T. (2010). NF-κB links CO₂ sensing to innate immunity and inflammation in mammalian cells. *Journal of immunology*, 185(7), 4439–4445. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000701>
 13. 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>
 14. Linthwaite, V. L., Pawloski, W., Pegg, H. B., Townsend, P. D., Thomas, M. J., So, V. K. H., Brown, A. P., Hodgson, D. R. W., Lorimer, G. H., Fushman, D., & Cann, M. J. (2021). Ubiquitin is a carbon dioxide-binding protein. *Science advances*, 7(39), eabi5507. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abi5507>
 15. Galganska, H., Jarmuszkiewicz, W., & Galganski, L. (2021). Carbon dioxide inhibits COVID-19-type proinflammatory responses through extracellular signal-regulated kinases 1 and 2, novel carbon dioxide sensors. *Cellular and molecular life sciences*, 78(24), 8229–8242. <https://doi.org/10.1007/s00018-021-04005-3>
 16. Gałgańska, H., Jarmuszkiewicz, W., & Gałgański, Ł. (2023). Carbon dioxide and MAPK signalling: Towards therapy for inflammation. *Cell communication and signaling*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01306-x>
 17. Shtroblia, V., & Lutsenko, R. (2024). Experimental research of the pharmacological effect of carbon dioxide in the correction of inflammation. *Orthopaedics traumatology and prosthetics*, (2), 48–53. <https://doi.org/10.15674/0030-59872024248-53>

Стаття надійшла до редакції 17.10.2024

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF CO₂ APPLICATION IN A CARRAGEENAN MODEL OF INFLAMMATION: NEW PERSPECTIVES IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

V. V. Shtroblia

Uzhhorod National University. Ukraine

✉ Viktor Shtroblia, MD: viktor.shtroblia@uzhnu.edu.ua