

УДК 615.015.4:546.264-31:615.8

DOI: 10.34215/1609-1175-2022-2-19-25

Влияние инъекционной карбокситерапии на регенерацию ожогов в эксперименте

К.С. Яковлев¹, М.М. Любишин¹, Я.Р. Оршанская¹, А.С. Хаткевич², К.В. Сивак¹¹ Отдел доклинических исследований, лаборатория безопасности лекарственных средств НИИ гриппа им. А.А. Смородиной, Санкт-Петербург, Россия;² ММЦ «Согаз» – ОП санаторий «Белые Ночи», Санкт-Петербург, Россия

Цель: оценка влияния инъекционной карбокситерапии на регенерацию ожоговых ран IIIВ степени у крыс. **Материал и методы.** Исследование выполнено на 48 самках крыс аутбредного стока Wistar массой 180-220 г., возрастом 6-8 недель, полученных из питомника ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово». Животные содержались в стандартных контролируемых условиях лабораторного вивария. Животные были разделены на 2 группы (n=24) – контрольную и экспериментальную. Экспериментальный ожог моделировали в каждой группе согласно стандартизированной методике исследования дерматотропного влияния лекарственных средств. Терапию в экспериментальной группе проводили медицинским углекислым газом по 3 инъекции 0,5 мл газа подкожно в интактные ткани на периферии ожога. Заживление ожога в контрольной группе проходило спонтанным образом. Фиксация материала и изготовление микропрепаратов осуществлялась с применением стандартных гистологических техник. Микроскопическая диагностика включала полуколичественную оценку тинкториальных свойств коллагеновых волокон, измерение их линейных параметров, а также подсчет удельной площади микроциркуляторного русла в субэпидермальной зоне регенерата. **Результаты.** Установлено, что у крыс на фоне карбокситерапии увеличивается удельная площадь капилляров периожоговой зоны. Коллагеновые волокна у животных, получавших инъекции углекислого газа, достигали зрелости, сопоставимой с матриксом интактной дермы уже к 14 суткам, тогда как при спонтанном заживлении подобный результат наблюдали только к 21 дню. **Заключение.** Показано не прямое усиление регенерации ожоговых ран у крыс за счет воздействия углекислого газа на микроциркуляторное русло периожоговой зоны. Инъекционное введение углекислого газа в интактные ткани на периферии ожога у крыс увеличивает удельную площадь капиллярного русла, улучшает качество микроциркуляции, способствует формированию более зрелого внеклеточного матрикса в условиях ожогов IIIВ степени.

Ключевые слова: карбокситерапия, ожог, регенерация

Поступила в редакцию 29.12.2021. Получена после доработки 14.02.2022. Принята к печати 01.03.2022

Для цитирования: Яковлев К.С., Любишин М.М., Оршанская Я.Р., Хаткевич А.С., Сивак К.В. Влияние инъекционной карбокситерапии на регенерацию ожогов в эксперименте. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2022; 2:19–25. doi: 10.34215/1609-1175-2022-2-19-25

Для корреспонденции: Яковлев Кирилл Сергеевич, лаборант-исследователь лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородиной» Минздрава России (197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.15/17); ORCID: 0000-0001-7000-3467; e-mail: kirikus-fly@yandex.ru

Carboxytherapy affecting tissue healing in the experimental burns model

K.S. Yakovlev¹, M.M. Lyubishin¹, Ya.R. Orshanskaya¹, A.S. Hatkevitch², K.V. Sivak¹¹ Department of Preclinical Research, Laboratory of Drug Safety of A.A. Smorodintsev Influenza Research Institute, St. Petersburg, Russia; ² Sogaz MMC – Sanatorium "White nights", Saint-Petersburg, Russia

Objective: The following study highlights the experimental assessment of carboxy therapy affecting tissue regeneration with the standard IIIВ degree burns among rats. All procedures were approved by the bioethics committee. Terminal procedures were conducted in accordance with EU directive on the protection of laboratory animals. **Methods:** The present study included 48 female Wistar rats (180-220g, 6-8 weeks old). Animals were obtained from Rappolovo nursery for laboratory animals. Rats were held under normal conditions of light, room temperature and humidity in laboratory vivarium. The animals were divided into two groups control and experimental (n=24). Each group underwent standard burns infliction. Experimental burn was modeled in each group according to standardized research method of the dermatotropic influence of medicines. Experimental group was treated with subcutaneous administration of 0.5 ml medical CO₂ 3 times in intact area approx. 0.5 cm from the edge of the lesion. In control group burns healed spontaneously. The fixation of the material and the production of micro-preparations was carried out using standard histological techniques. Microscopic diagnostics included a semi-quantitative assessment of the tinctorial properties of collagen fibers, measurement of their linear parameters, as well as calculation of the specific area of the microvasculature in the subepidermal area of the regenerate. **Results:** After terminal procedures, tissue samples were collected and processed with standard histological protocol. The analysis included tinctorial assessment of the maturity rate of collagen fibers, their linear dimensions as well as assessment of area taken by capillaries in subepidermal region. **Conclusions:** Present study showed increased area taken by capillaries in the subepidermal part of the wound in carboxy-treated rats compared to spontaneous healing. Collagen fibers reached intact-like structure by 14 days in experimental group, whereas spontaneous healing revealed mature collagen fibers by the day 21. Thus, carboxytherapy demonstrated a potential positive effect on the wound healing through the stimulation of microvasculature in regeneration area.

Keywords: carboxytherapy, burn, regeneration

Received 29 December 2021; Revised 14 February 2022; Accepted 01 March 2022

For citation: Yakovlev K.S., Lyubishin M.M., Orshanskaya Ya.R., Hatkevitch A.S., Sivak K.V. Carboxytherapy affecting tissue healing in the experimental burns model. *Pacific Medical Journal*. 2022;2:19–25. doi: 10.34215/1609-1175-2022-2-19-25

Corresponding author: Kirill S. Yakovlev, laboratory assistant. Dept. of Preclinical Trials, Smorodintsev Research Institute of Influenza (15/17 Professora Popova str., Saint-Petersburg, 197376, Russian Federation); ORCID: 0000-0001-7000-3467; e-mail: kirikus-fly@yandex.ru

Карбокситерапия – физиотерапевтический метод, основанный на применении очищенного медицинского углекислого газа. Основные способы применения карбокситерапии: неинвазивные – ванны, камеры, накожные аппликации; а также инъекционная карбокситерапия. Метод берёт своё начало в 30-е годы XX века во Франции как курортно-бальнеологическая общеоздоровительная процедура. В настоящее время карбокситерапия широко применяется в различных областях медицины, наиболее частым показанием является коррекция дефектов кожи и резорбция подкожных жировых отложений [1], купирование мышечных спазмов и миофасциального синдрома [2]. Исследования последних десятилетий показали возможность применения карбокситерапии при более широком круге нозологий, в частности, отмечена эффективность инъекционной карбокситерапии в комплексе лечения ран и язвенных поражений [3]. Вместе с тем информация об экспериментальном обосновании эффективности карбокситерапии в литературе представлена в ограниченном объёме.

Целью настоящего исследования стала оценка влияния инъекционной карбокситерапии на регенерацию ожоговых ран IIIВ степени у крыс.

Материал и методы

Исследование выполнено на 48 самках крыс аутбредного стока Wistar массой 180-220 г, возрастом 6-8 недель, полученных из питомника ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово». Животные содержались в стандартных условиях с фотопериодом 12 часов ночь – 12 часов день и свободным доступом к стандартному полнорационному корму и воде.

Исследование проводилось в соответствии с Директивой 2010/63/EU [4]. Работа была одобрена на заседании комиссии по биоэтике ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» (протокол №21 от 05.08.2021).

Животные были разделены на контрольную (спонтанное заживление) и экспериментальную (карбокситерапия) группы случайным отбором по массе тела так, чтобы индивидуальный вес тела входил в диапазон вариации $\pm 10\%$ от среднего значения пологового показателя. Использован медицинский углекислый газ с объёмной долей 99,8%, массовой концентрацией минеральных масел и примесей 0,1 мг/кг, массовой концентрацией водяных паров при температуре 20° и давлении 101,3 кПа не более 0,037 г/м³. Сертификат соответствия № РОСС RU.АЯ02.Н43127. Использован дозатор газа медицинский MEDEXIM INCO2. Инстиляции осуществлялись ежедневно (одноразовые 30G иглы) – 3 инъекции по 0,5 мл газа подкожно в интактные ткани на периферии ожога.

Ожог моделировали под глубоким эфирным наркозом, с использованием контактного высокотемпературного способа (устройство на основе электропаяльника). Разогретый металлический стержень (240°C) диаметром 3 мм погружали в толщу мягких тканей на глубину до 3 мм, экспозиция составляла 14 секунд для получения стандартизированных термических ожогов IIIВ степени. Через сутки на месте термического повреждения регистрировали округлые изъязвления, заполненные некротическими массами с серозно-геморрагическим отделяемым. Макроскопическая картина свидетельствовала о формировании у экспериментального животного ожога IIIВ степени [5].

Терминальные процедуры проводили в соответствии со стандартными операционными процедурами. Животных выводили из эксперимента с помощью автоматической системы подачи углекислого газа закрытого типа VetTech Solutions LTD 1905. Крысу помещали в индивидуальную герметичную камеру. Предварительная фумигация камеры 70% CO₂ со скоростью 2 литра в минуту происходила до потери сознания животного. Далее в фазу выдержки скорость подачи регулировалась автоматически. Через пять минут ветеринарный врач подтверждал смерть животного.

Забор гистологического материала осуществляли на 7, 14, 21 сутки эксперимента (по 8 особей из группы на точку). Полученные образцы термической раны кожи с пограничными тканями фиксированы в 10% растворе забуференного формалина (pH = 7,4) в течение 48 часов. Была применена стандартная гистологическая проводка на гистопротекторе Histo-Tek VP1 (Sakura) с заключением в парафиновые блоки. Изготовлены 3 мкм гистологические препараты. Произведена обзорная окраска гематоксилином и эозином. Для дифференциального окрашивания волокнистого компонента соединительной ткани применена полихромная окраска Фрейзер-Лендрум. Микроскопические исследования и фотофиксацию проводили с использованием светового микроскопа LEICA DM1000. Планиметрию производили с помощью программного пакета ADF Image Capture, версия x64 4.17.14011.20190288. На срезах, окрашенных полихромным методом Фрейзер-Лендрум, выполнены измерения коллагеновых волокон на дне раны и поверхностном слое. Коллагеновые волокна измеряли в 5 полях зрения в каждом образце при увеличении x200 (окуляр x10; объектив x20). Диаметр капилляров измеряли во всех полях зрения, содержащих сосуды в пределах зоны поражения при увеличении x200 (окуляр x10; объектив x20). Оценивали удельную долю сосудов микроциркуляторного русла в субэпидермальном периферическом участке ожоговой раны на уровне сосочкового слоя дермы. Для этого использовались

срезы, окрашенные гематоксилином и эозином. Измерения производили во всех полях зрения, где присутствовали сосуды, при увеличении $\times 100$ (окуляр $\times 10$; объектив $\times 10$). Измеряли суммарную площадь сосудов микроциркуляторного русла субэпидермального участка и общую площадь дермы в пределах стенки раны. Расчет производили по формуле:

$$P = \frac{S_c}{S_p},$$

где P – удельная доля сосудов (%); S_c – суммарная площадь сосудов в поле зрения; S_p – площадь субэпидермального периферического участка раны на уровне сосочкового слоя дермы.

Первичные данные эксперимента были перенесены в книги Excel. Статистическую обработку проводили с помощью множественных сравнений по непараметрическому критерию Данна. В итоговых таблицах данные представлены в виде среднего значения и его ошибки ($M \pm SEM$). Критический уровень значимости везде принят равным 0,05.

Результаты исследования

В течение первых минут после термического воздействия в области травмы регистрировали ожоговый дефект, границы пораженного участка четко обозначены, состояли из коагулированных участков покровных тканей. В течение первых суток после травмы у животных контрольной и опытной групп формировались ожоговые повреждения IIIВ степени, представленные изъязвлениями, заполненными некротическими массами с серозно-геморрагическим отделяемым. На периферии определялись отёк тканей и гиперемия (рис. 1, а, б). В течение последующих суток формировался струп, возвышающийся над плоскостью раны, размер раневого поля увеличивался, достигая своего максимума к 7 суткам. На 7-е сутки раны контрольной

и экспериментальной групп без признаков инфицирования, дно заполнено грануляциями, определялось незначительное количество серозного отделяемого (рис. 1, в, г). К десятым суткам в контрольной и экспериментальной группах снижалась отечность мягких тканей вокруг раны, уменьшалась площадь ожога, грануляции тускнели, располагались вровень с периферическими тканями. К 14 суткам в контрольной и экспериментальной группах осталось лишь небольшое повреждение, раны эпителизированы на большем протяжении. К 21 суткам пораженный участок правой нижней конечности животных контрольной и экспериментальной групп полностью эпителизован, раны полностью закрыты вторичным натяжением, определяется рост шерсти (рис.1, д, е).

При микроскопическом исследовании ожоговых повреждений установлено. На 7 сутки в обеих группах (рис. 2, а, б) поверхность раны покрыта струпом, состоящим из секвестрированных некротизированных масс, отграниченных от подлежащих тканей лимфоплазмочитарным валом. Определяется краевая эпителизация представленная гиперрегенераторным эпидермальным клином (псевдоэпителиоматозная гиперплазия). В периферической зоне рельеф базальной мембраны сглажен. В стенке раны коллагеновые волокна отёчны, определяется умеренная полиморфноклеточная инфильтрация.

По результатам морфометрии удельная площадь микроциркуляторного русла в периоожоговой субэпидермальной зоне больше на фоне карбокситерапии (таб.). Отмечено увеличение просвета и полнокровие сосудов, повышенное формирование капилляров в стенке раны у животных, получавших инъекции углекислого газа (рис. 2, ж). В образцах контрольной группы отмечалось большее распространение внутрипросветных нарушений микроциркуляции – сладж эритроцитов, тромбоз артериол и венул (рис. 2, з). В области дна раны определяются коагулированные

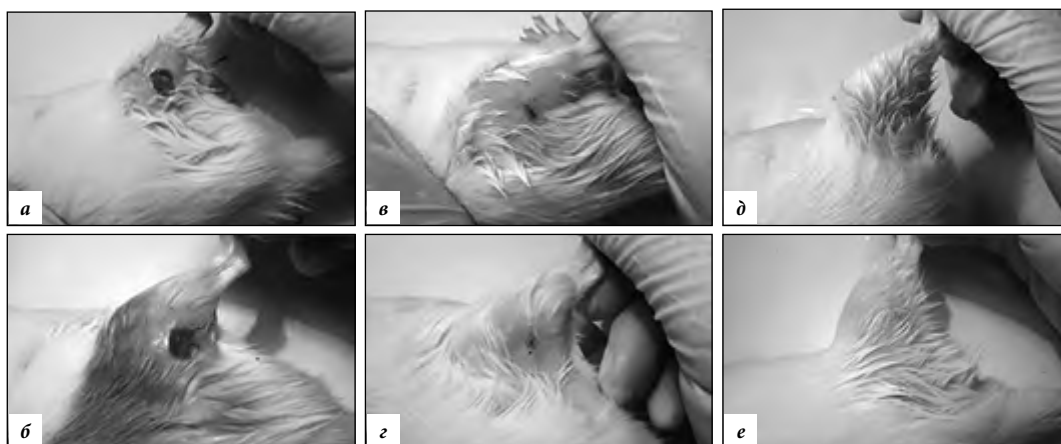


Рис. 1. Динамика заживления раневого дефекта.

а – ожоговая рана, спонтанное заживление, некротические массы и периферический отёк, 7 сутки; б – ожоговая рана, инъекционная карбокситерапия, некротические массы и периферический отёк, 7 сутки; в – тусклые грануляции, спонтанное заживление, 14 сутки; г – тусклые грануляции, инъекционная карбокситерапия, 14 сутки; д – рост шерсти, спонтанное заживление, 21 сутки; е – рост шерсти, инъекционная карбокситерапия, 21 сутки.

Таблица

Линейные параметры коллагеновых волокон регенерата и капилляров ожоговой зоны

Показатели	Экспериментальные группы, М ± SEM / 95% ДИ		Уровень значимости, р
	Контроль	Карбокситерапия	
Толщина коллагеновых волокон, мкм, 7 сут (n=120)	5,915±0,066 5,783-6,046	6,179±0,101 5,978-6,380	0,0083
Толщина коллагеновых волокон, мкм, 14 сут (n=120)	7,969±0,059 7,851-8,088	11,870±0,086 11,700-12,040	< 0,0001
Толщина коллагеновых волокон, мкм, 21 сут (n=120)	13,880±0,091 13,700-14,060	14,270±0,103 14,070-14,470	0,0099
Диаметр капилляров, мкм, 7 сут (n=120)	18,360±0,161 18,04-18,68	26,610±0,254 26,11-27,11	< 0,0001
Диаметр капилляров, мкм, 14 сут (n=120)	16,890±0,139 16,62-17,17	21,030±0,186 20,66-21,40	< 0,0001
Диаметр капилляров, мкм, 21 сут (n=120)	16,970±0,142 16,69-17,25	17,280±0,146 16,99-17,57	0,1157
Удельная площадь сосудов, %, 7 сут (n=8)	4,925±0,119 4,643-5,207	7,150±0,256 6,545-7,755	0,0002
Удельная площадь сосудов, %, 14 сут (n=8)	4,538±0,157 4,166-4,909	5,475±0,183 5,042-5,908	0,0044
Удельная площадь сосудов, %, 21 сут (n=8)	3,900±0,230 3,356-4,444	3,713±0,232 3,164-4,261	0,6603

участки скелетных мышечных волокон, окруженные выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией.

К 7-м суткам на дне раны организуется молодая соединительная ткань, формируются островки, образованные клетками макрофагального ряда и крупными фибробластами, расположенными перивазально. Прослеживается их веретеновидная трансформация с формированием вертикально ориентированных аркад, уходящих в поверхностные слои раны. Внеклеточный матрикс в обеих группах представлен аморфным межклеточным веществом, включающим разрозненные дезорганизованные пучки нежных, тонких коллагеновых и эластических волокон. Толщина молодых коллагеновых волокон не имеет существенных различий у животных обеих групп (таб.).

Основной объём раны занимает молодая грануляционная ткань, содержащая полнокровные тонкостенные сосуды, вертикально ориентированные тонкие коллагеновые волокна, богатую лимфогистиоцитарную инфильтрацию, включающую плазматические клетки, фибробласты, фиброциты, тучные клетки и эозинофильные лейкоциты. В поверхностных слоях отмечены множественные геморрагии из поверхностных сосудистых петель (рис.2, н, о). Клеточный состав и строение грануляций не имеют заметных различий между особями контрольной и экспериментальной групп.

На 14-е сутки у крыс опытной и контрольной групп определяется частичное покрытие дефекта эпителиальной тканью, состоящей из 5-7 рядов эпителиоцитов с небольшой везикулярной цитоплазмой, некрупным плотным базофильным ядром (рис. 2, в, г). В некоторых участках отмечается образование слущивающихся

роговых чешуек. На краях раны формируются выступы базальной мембраны, начинается образование волосяных фолликулов и сальных желёз. Краевая воспалительная инфильтрация менее выражена в сравнении с 7-ми сутками.

К 14-м суткам на дне раны располагается созревающая грануляционная ткань. Клеточность грануляций снижена по сравнению с 7 сутками. Основой клеточного состава регенерата являются фибробласты, умеренное количество горизонтально ориентированных фиброцитов и незначительное количество полиморфноклеточной инфильтрации; значительную площадь занимает стромальный компонент, образованный умеренно зрелыми коллагеновыми волокнами, ориентированными преимущественно продольно по отношению к плоскости раны. В совокупности с тонкими эластическими волокнами структура регенерата в обеих группах приближается к нормальному строению дермы (рис. 2, и, к).

На фоне карбокситерапии отмечается выраженная коллагенопластика – регенерат содержит более широкие поля оформленных коллагеновых волокон, образующих интенсивно окрашенные тугие пучки, наиболее тождественные грубоволокнистым коллагеновым волокнам сохранной дермы (рис. 2, р). Степень организации и размеры коллагеновых волокон значительно больше у крыс, получавших углекислый газ (таб.).

Морфологические характеристики сосудов микроциркуляторного русла в группах различий не имеют (рис. 2, и, к). На 14-е сутки сохраняются различия в диаметре капилляров, однако, они менее значительны в сравнении с 7 сутками (таб.).

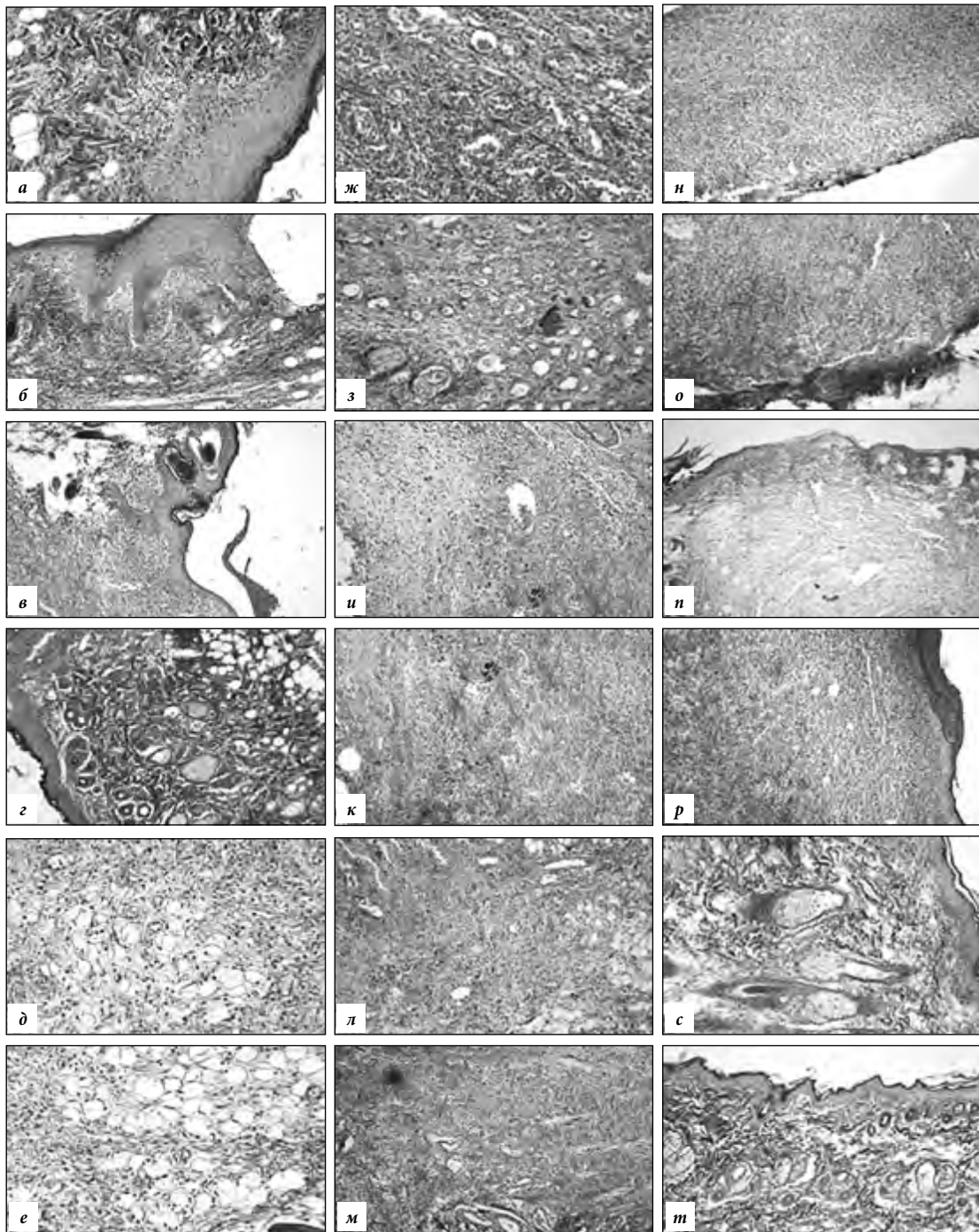


Рис. 2. Морфологическая динамика заживления раневого дефекта.

a – псевдоэпителиоматозная гиперплазия края раны, отёк стромы, спонтанное заживление, 7 сутки; *б* – псевдоэпителиоматозная гиперплазия края раны, отёк стромы, инъекционная карбокситерапия, 7 сутки; *в* – частичная эпителизация края раны, спонтанное заживление, 14 сутки; *г* – частичная эпителизация края раны, инъекционная карбокситерапия, 14 сутки; *д* – клетчатка в дне раны, умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация, спонтанное заживление, 21 сутки; *е* – клетчатка в дне раны, умеренная лимфогистиоцитарная инфильтрация, карбокситерапия, 21 сутки; *ж* – васкуляризация в клетчатке периожоговой зоны, неравномерное кровенаполнение, сдвиг эритроцитов в капиллярах, спонтанное заживление, 7 сутки; *з* – васкуляризация в клетчатке периожоговой зоны, равномерное кровенаполнение, увеличение числа и диаметра капилляров, инъекционная карбокситерапия, 7 сутки; *и* – молодые коллагеновые волокна в дне раны, неоваскуляризация, спонтанное заживление, 14 сутки; *к* – молодые коллагеновые волокна в дне раны, неоваскуляризация, инъекционная карбокситерапия, 14 сутки; *л* – умеренное восприятие красителя коллагеновыми волокнами, спонтанное заживление, 21 сутки; *м* – интенсивное восприятие красителя коллагеновыми волокнами, инъекционная карбокситерапия, 21 сутки; *н* – молодая грануляционная ткань, спонтанное заживление, 7 сутки; *о* – молодая грануляционная ткань, инъекционная карбокситерапия, 7 сутки; *п* – организующаяся грануляция, тонкие созревающие коллагеновые волокна, спонтанное заживление, 14 сутки; *р* – организующаяся грануляция, зрелые коллагеновые волокна, интенсивно воспринимающие краситель, инъекционная карбокситерапия, 14 сутки; *с* – нормально сформированный эпидермис, спонтанное заживление, 21 сутки; *т* – нормально сформированный эпидермис, инъекционная карбокситерапия, 21 сутки. Окр. Фрейзер-Лендрум, ув. 200.

Строение регенерата в контрольной и экспериментальной группах приближается к гистоархитектонике нормальной дермы. Поверхностная часть заполнена сформированной грануляционной тканью, покрытой плотным струпом.

На 21-й день у животных определяется нормально сформированный эпидермис и придатки (рис.2, с, т). Раны эпителизованы на всём протяжении, гиподерма содержит незначительное количество непрофильной инфильтрации (рис. 2, д, е). Снижено количество придатков дермы по сравнению с интактной зоной. Коллагеновые волокна субэпидермальной области контрольных животных тонкие, контрастируют со зрелыми волокнами на дне раны и интактной стенке (рис. 2, л). В группе карбокситерапии волокна интенсивнее воспринимают краситель, что указывает на большую степень зрелости (рис. 2, м, табл.).

Обсуждение полученных данных

В представленном эксперименте оценено влияние инъекционной карбокситерапии на репаративные процессы в тканях ожоговых ран. Согласно литературным данным, карбокситерапия – это биофизиологический метод, обладающий способностью потенцировать неонатический ангиогенез, репарацию тканей и их заживление [3].

Повышение тканевой концентрации CO_2 вызывает локальный микроацидоз, вследствие чего уменьшается сродство гемоглобина к кислороду, повышая диссоциацию последнего в ткани (эффект Бора). Кроме того, локальное изменение pH вызывает вазодилатацию [6] и стимулирует созревание коллагена [7].

В настоящее время карбокситерапия ограниченно применяется в качестве адъювантной терапии при хронических венозных и диабетических язвах [3,8]. Основным компонентом патогенеза этого типа поражений являются: периферическая микроангиопатия – в случае сахарного диабета; венозное полнокровие, ведущее к локальной ишемизации – в случае хронических трофических венозных язв. Эти процессы объединяет локальная гипоперфузия тканей с формированием тканевой гипоксии, ухудшающей заживление язв. Эффективность карбокситерапии в этой группе нозологий обусловлена способностью CO_2 воздействовать на патогенетический механизм формирования язв, улучшая трофику тканей [3,8,9].

Подобные условия отличаются от воспроизведённых в настоящем эксперименте. Острые ожоговые раны у здоровых крыс обеих групп показали сходную динамику заживления. Морфология течения раневого процесса соответствовала естественной этапной кинетике закрытия ран [10,11].

В нашем исследовании установлено стимулирующее влияние карбокситерапии на микроциркуляторное русло в условиях ожогового повреждения. Полученные результаты согласуются с литературными данными об эффекте инъекций CO_2 на васкуляризацию тканей

и репаративные процессы в условиях эксперимента и клиники [12,13].

Нами зафиксирована тенденция к утолщению коллагеновых волокон, более плотная их организация на дне и в поверхностных слоях ожоговой раны, что также соответствует известным оценкам воздействия карбокситерапии на отложение межклеточного матрикса в соединительной ткани. Подобный эффект, вероятно, связан с действием CO_2 на объём микроциркуляторного русла [14].

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало не прямое усиление регенерации ожоговых ран у крыс за счёт воздействия углекислого газа на микроциркуляторное русло периожоговой зоны.

Заключение

Инъекционное введение углекислого газа в дозе 0,5 мл газа подкожно по 3 инъекции в интактные ткани на периферии ожога у крыс увеличивает удельную площадь капиллярного русла, улучшает качество микроциркуляции, способствует формированию более зрелого внеклеточного матрикса в условиях ожогов IIIВ степени.

Карбокситерапия косвенно усиливает регенерацию ожоговых повреждений за счёт воздействия углекислого газа на микроциркуляторное русло периожоговой зоны.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – ХАС, СКВ

Проведение эксперимента – ЯКС, ЛММ, ОЯР

Статистическая обработка материала – СКВ

Написание текста, анализ и интерпретация данных – ЯКС

Редактирование – ЛММ, СКВ

Литература / References

1. Alam M, Sadhwani D, Geisler A, Aslam I, Makin IRS, Schlessinger DI, Disphanurat W, Pongprutthipan M, Voravutinin N, Weil A, Chen BR, West DP, Veledar E, Poon E Subcutaneous infiltration of carbon dioxide (carboxytherapy) for abdominal fat reduction: A randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):320–26. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.038>
2. Дроговоз С. М., Иванцык Л. Б., Столетов Ю. В., Штробля А. Л. Терапевтические возможности карбокситерапии в ортопедии. *Врачеб. дело*. 2020;4:21–6. [Drogovoz SM, Ivantsyk LB, Stoletov YuV, Shtroblya AL Therapeutic opportunities of carboxytherapy in orthopedics. *Likars'ka Sprava*. 2020;4:21–6 (In Russ.)] [https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2020\(4\)](https://doi.org/10.31640/JVD.1-2.2020(4))
3. Macura M, Ban Frangez H, Cankar K, Finžgar M, Frangez I The effect of transcutaneous application of gaseous CO_2 on diabetic chronic wound healing-A double-blind randomized clinical trial. *Int Wound J*. 2020;17(6):1607–14. <https://doi.org/10.1111/iwj.13436>
4. Official Journal of the European Union. Directive 2010/63/EU of the European Parliament 263 and of the Council 264 of 22

- September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Off. J. Eur. Union*. 2010;53:33–79.
5. Фролова Н.Ю., Мельникова Т.И., Бурякина А.В., Вишневецкая Е.К., Авенирова Е.Л., Сивак К.В., Караваева А.В. Методические подходы к экспериментальному изучению дерматотропных средств. *Эксперим. и клин. фармакол.* 2009;72(5):56–60. [Frolova NYu, Mel'nikova TI, Buryakina AV, Vishnevskaya EK, Avenirova EL, Sivak KV, Karavaeva AV Methodological approaches to the experimental investigation of dermatotropic drugs. *Experim i klin pharmacol.* 2009;72(5):56–60 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2009-72-5-56-60>
 6. Дрогозов С.М., Штриголь С.Ю., Кононенко А.В., Зупанец М.В., Штробля А.Л. Механизм действия карбокситерапии. *Фармакология и лекарственная токсикология.* 2016;51(6):12–20. [Drogovoz SM, Schtrygol' SYu, Kononenko AV, Zupanets MV, Schtroblya AL The mechanism of carboxytherapy action. *Pharmacology and Drug Toxicology.* 2016; 51(6): 12–20 (In Russ.)]
 7. Ferreira JC, Haddad A, Tavares SA Increase in collagen turnover induced by intradermal injection of carbon dioxide in rats. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(3):201–06.
 8. Brochado TMM, de Carvalho Schweich L, Di Pietro Simões N, Oliveira RJ, Antonioli-Silva ACMB Carboxytherapy: Controls the inflammation and enhances the production of fibronectin on wound healing under venous insufficiency. *Int Wound J.* 2019;16(2):316–24. <https://doi.org/10.1111/iwj.13031>
 9. Khiat L, Leibaschoff GH Clinical Prospective Study on the Use of Subcutaneous Carboxytherapy in the Treatment of Diabetic Foot Ulcer. *Surg Technol Int.* 2018; 32: 81–90.
 10. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7Suppl):1–32. <https://doi.org/10.1097/01.prs.0000222562.60260.f9>
 11. Аничков Н.Н., Волкова К.Г., Гаршин В.Г. Морфология заживления ран. М.: АМН СССР, 1951. [Anichkov N.N., Volkova K.G., Garshin V.G. Morfologiya zazhivleniya ran. Moscow: AMN USSR; 1951 (In Russ.)]
 12. Fraisl P, Mazzone M, Schmidt T, Carmeliet P Regulation of Angiogenesis by Oxygen and Metabolism. *Dev Cell.* 2009;16(2):167–79. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.01.003>
 13. Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C, Kearney M, Chen D, Symes JF, Fishman MC, Huang PL, Isner JM Nitric oxide synthase modulates angiogenesis in response to tissue ischemia. *J Clin Invest.* 1998;101(11):2567–78. <https://doi.org/10.1172/JCI1560>
 14. DiPietro LA Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. *J Leukoc Biol.* 2016;100(5):979–84. <https://doi.org/10.1189/jlb.4MR0316-102R>.