

Возможности использования карбокситерапии при заболеваниях пародонта: доклиническое экспериментальное исследование

А.В. Колсанов¹, Д.А. Трунин¹, М.Б. Хайкин¹, Л.В. Лимарева¹, М.А. Постников¹, А.М. Нестеров¹, М.С. Чистякова², М.Р. Сагиров¹✉

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

² Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Самара», ул. Агибалова, д. 12, г. Самара, 443041, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Пародонтит — прогрессирующее поражение тканей пародонта и одна из важнейших причин потери зубов. Современные исследования показывают, что пародонтитом страдает от 11 до 50% взрослого населения планеты. Поэтому сохраняет актуальность проблема разработки новых методов лечения и профилактики данной болезни. Известно, что одним из факторов возникновения заболевания пародонта являются нарушения в нем метаболических процессов. Так, выраженное изменение гемодинамики и микроциркуляции приводит к нарушению трофики тканей пародонта, что, в свою очередь, становится причиной развития в этих тканях выраженной гипоксии. Таким образом, предупреждение и устранение гипоксии является одним из важнейших этапов патогенетического лечения. **Цель исследования** — оценить эффективность применения инъекционной карбокситерапии для лечения заболеваний пародонта в эксперименте на модели пародонтита у крыс *in vivo*. **Методы.** Доклиническое экспериментальное исследование по обоснованию возможности применения инъекционной карбокситерапии для лечения пародонтита проведено на тридцати половозрелых крысах линии Wistar, разделенных случайным образом на четыре группы: I–III группы — экспериментальные ($n = 27$) — группа контроль-норма ($n = 3$). Во всех экспериментальных группах создавали модель пародонтита: I группа ($n = 9$) — лечение не проводилось; II группа ($n = 9$) — проводилась карбокситерапия со скоростью потока углекислого газа 5 мл/мин; III группа ($n = 9$) — проводилась карбокситерапия со скоростью потока 10 мл/мин. Инъекции углекислого газа экспериментальным животным проводили однократно, двукратно или трехкратно через 7 дней после оперативного вмешательства с интервалом в неделю. Основной исход исследования — по гистологической картине оценить эффективность применения инъекционной карбокситерапии для лечения заболеваний пародонта в эксперименте на модели пародонтита у крыс *in vivo*. Критериями нормы считали пластинчатое строение компактной альвеолярной кости, наличие периодонтальной связки между альвеолярной костью и зубом, представленной ориентированными коллагеновыми волокнами с упорядоченно расположенными фибробластами между ними (итоговые признаки). Промежуточным исходом считали запуск процессов неоваскуляризации и неоколлагеногенеза. Критерием активации процессов неоваскуляризации и неоколлагеногенеза считали увеличение количества молодых коллагеновых волокон и фибробластоподобных клеток отростчатой формы с высокой экспрессией проколлагена в матриксе соединительной ткани (промежуточные признаки). Интегральные показатели по промежуточным и итоговым признакам приводили к нормированным показателям как доли от максимально возможной суммы баллов в группе. Рассматривали динамику нормированного показателя по промежуточным и итоговым признакам. Обработку полученных результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 26 (IBM Inc., США). **Результаты.** Гистологическое исследование нижней челюсти крыс из I группы продемонстрировало, что разрушение периодонтальной связки в отсутствие лечения приводит к расширению периодонтальной щели, сопровождающемуся воспалительными процессами и истончением коллагеновых волокон за счет нарастания отека, появлению лакун резорбции и далее к резорбции альвеолярной кости. Тогда как в группах II и III наблюдалось постепенное снижение воспалительной реакции, формирование молодых коллагеновых волокон и, как следствие, восстановление периодонтального пространства. При этом гистологическая картина соответствовала норме при трехкратном лечении со скоростью потока 5 мл/мин и уже при двукратном лечении со скоростью потока 10 мл/мин. **Заключение.** В результате проведенного исследования можно сделать вывод, что применение инъекционной карбокситерапии при повреждении периодонтальной связки не только восстанавливает ее микроархитектонику, но и препятствует дальнейшему процессу резорбции альвеолярной кости, за счет чего может оказывать положительный эффект при лечении пародонтитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: карбокситерапия, модель пародонтита, альвеолярная кость, периодонтальная связка

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Колсанов А. В., Трунин Д. А., Хайкин М. Б., Лимарева Л. В., Постников М. А., Нестеров А. М., Чистякова М. С., Сагиров М. Р. Возможности использования карбокситерапии при заболеваниях пародонта: доклиническое экспериментальное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2024;31(1): 27–38. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-27-38>

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ: авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДЕКЛАРАЦИЯ О НАЛИЧИИ ДАННЫХ: данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу. Данные и статистические методы, представленные в статье, прошли статистическое рецензирование редактором журнала — сертифицированным специалистом по биостатистике.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ: проведение экспериментального исследования одобрено на заседании локального этического комитета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, Россия) протокол № 235 от 29.09.2022 г. При выполнении оперативных вмешательств на животных, а также их содержании в виварии авторы руководствовались Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS № 123, Страсбург, 18.03.1986 г.; «Принципами надлежащей лабораторной практики» — национальный стандарт Российской Федерации, ГОСТ № 33044–2014, введен с 1.08.2015 г.; приказом Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199 н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики»; «Санитарно-эпидемиологическими требованиями к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» (СП 2.2.1.3218–14).

ВКЛАД АВТОРОВ: А. В. Колсанов, Д. А. Трунин, М. Б. Хайкин, Л. В. Лимарева, М. А. Постников, А. М. Нестеров, М. С. Чистякова, М. Р. Сагиров — разработка концепции и дизайна исследования; М. Б. Хайкин, Л. В. Лимарева — сбор данных; Д. А. Трунин, М. А. Постников, А. М. Нестеров, М. С. Чистякова — анализ и интерпретация результатов; М. Б. Хайкин, М. А. Постников, М. Р. Сагиров — обзор литературы, проведение статистического анализа; М. Б. Хайкин, М. А. Постников, М. Р. Сагиров — составление черновика рукописи и формирование его окончательного варианта; А. В. Колсанов, Д. А. Трунин, Л. В. Лимарева, А. М. Нестеров, М. С. Чистякова — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

✉ **КОРРЕСПОНДИРУЮЩИЙ АВТОР:** Сагиров Марсель Рамильевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия. E-mail: m.r.sagirov@samsmu.ru

Получена: 11.04.2023 / Получена после доработки: 08.12.2023 / Принята к публикации: 12.01.2024

Use of carboxytherapy in the treatment of periodontal diseases: A preclinical experimental study

Alexander V. Kolsanov¹, Dmitry A. Trunin¹, Maxim B. Khaikin¹, Larisa V. Limareva¹, Mikhail A. Postnikov¹, Alexander M. Nesterov¹, Maria S. Chistyakova², Marsel R. Sagirov¹✉

¹Samara State Medical University, Chapaevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia

²Clinical Hospital RZD-Medicine, Agibalova str., 12, Samara, 443041, Russia

ABSTRACT

Background. Periodontitis is a progressive lesion of periodontal tissues and one of the most important causes of tooth loss. According to recent publications, periodontitis affects from 11% to 50% of the world's adult population. Therefore, the problem of developing effective methods for treating and preventing this disease remains relevant. Metabolic disorders in the periodontium are known to contribute to the development of periodontitis. A pronounced change in hemodynamics and microcirculation leads to trophic disturbance of periodontal tissues, thus triggering the development of pronounced hypoxia in these tissues. Thus, prevention and elimination of hypoxia is one of the most important stages of pathogenetic treatment. **Objective.** To experimentally evaluate the efficacy of injectable carboxytherapy in the treatment of periodontal diseases using an *in vivo* model of periodontitis in rats. **Methods.** A preclinical experimental study was conducted on 30 sexually mature Wistar rats. The animals were randomly divided into 4 groups, including I–III experimental groups ($n = 27$) and a control group ($n = 3$). In all experimental groups, periodontitis was modelled. In group I ($n = 9$), no treatment was performed. In group II ($n = 9$), carboxytherapy with a carbon dioxide flow rate of 5 ml/min was conducted. In group III ($n = 9$), carboxytherapy with a flow rate of 10 ml/min was conducted. The experimental animals were injected with carbon dioxide once, twice, or three times 7 days after surgical intervention at weekly intervals. The efficacy of injected carboxytherapy in rat periodontium with respect to the control was evaluated by histologic analysis. The norm criteria were the lamellar structure of compact alveolar bone, the presence of periodontal ligament between the alveolar bone and the tooth, represented by oriented collagen fibers with orderly arranged fibroblasts between them (final signs). The intermediate outcome was considered based on the launch of neovascularization and neocollagenogenesis processes. The criterion of neovascularization and neocollagenogenesis activation was considered to be an increase in the number of young collagen fibers, an increase in fibroblast-like cells of outgrowth form with a high expression of procollagen in the connective tissue matrix (intermediate signs). Integral indices on intermediate signs and on final signs were brought to normalized indices as a fraction of the maximum possible sum of points in the group. The dynamics of the normalized indicator for intermediate and final signs was considered. The results were processed using IBM SPSS Statistics version 26 (IBM Inc., USA). **Results.** The histological study of the mandible of rats from group I demonstrated that the destruction of the periodontal ligament in the absence of treatment leads to the widening of the periodontal gap, accompanied by inflammatory processes and thinning of collagen fibers due to the growth of edema, the appearance of resorption lacunae and, further, to the resorption of alveolar bone. At the same time, groups II and III showed a gradual decrease in the inflammatory reaction, formation of young collagen fibers, and, as a consequence, restoration of the periodontal space. In these groups, the histologic pattern corresponded to the norm in the case of three times

carboxytherapy injection with a flow rate of 5 ml/min and already in the case of two times injection with a flow rate of 10 ml/min. **Conclusion.** The use of injectable carboxytherapy to treat periodontal ligament lesions not only restores its microarchitectonics, but also prevents further resorption of alveolar bone. This may have a positive effect in the treatment of periodontal disease.

KEYWORDS: carboxytherapy, periodontitis model, alveolar bone, periodontal ligament.

FOR CITATION: Kolsanov AV, Trunin DA, Khaikin MB, Limareva LV, Postnikov MA, Nesterov AM, Chistyakova MS, Sagirov MR. Use of carboxytherapy in the treatment of periodontal diseases: A preclinical experimental study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2024;31(1): 27–38 (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2024-31-1-27-38>

FUNDING: No funding support was obtained for the research.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT: Data supporting the conclusions made in this study can be obtained from the author on a reasonable request. The data and statistical methods presented in the article were statistically reviewed by the editor of the journal, a certified biostatistician.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS: The experimental study was approved at the meeting of the Local Ethics Committee of Samara State Medical University (89 Chapaevskaya St., Samara, Russia), minutes No. 235 of 29.09.2022. When performing surgical interventions on animals, as well as their maintenance in the vivarium, the authors were guided by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental Purposes ETS No. 123, Strasbourg, 18.03.1986; the Principles of Good Laboratory Practice national standard of the Russian Federation GOST No. 33044-2014, introduced 1.08.2015; the Order of the Ministry of Health of Russia from 01.04.2016 No. 199n “On approval of the Principles of Good Laboratory Practice”; Sanitary and Epidemiological Requirements for the Design, Equipment, and Maintenance of Experimental-Biological Clinics (Vivariums) (SP 2.2.1.3218-14).

AUTHOR CONTRIBUTION STATEMENT: A.V. Kolsanov, D.A. Trunin, M.B. Khaikin, L.V. Limareva, M.A. Postnikov, A.M. Nesterov, M.S. Chistyakova, M.R. Sagirov — development of the study concept and design; M.B. Khaikin, L.V. Limareva, — data collection; D.A. Trunin, M.A. Postnikov, A.M. Nesterov, M.S. Chistyakova, — data analysis and interpretation; M.B. Khaikin, M.A. Postnikov, M.R. Sagirov — literature review, statistical analysis; M.B. Khaikin, M.A. Postnikov, M.R. Sagirov — manuscript draft and its finalization; A.V. Kolsanov, D.A. Trunin, L.V. Limareva, A.M. Nesterov, M.S. Chistyakova — critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All the authors approved the final version of the manuscript prior to publication, agreeing to be accountable for all aspects of the work, meaning that issues related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately examined and resolved.

✉ **CORRESPONDING AUTHOR:** Marsel Ramilievich Sagirov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Orthopedic Dentistry, Samara State Medical University. Address: Chapaevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia. E-mail: m.r.sagirov@samsmu.ru

Received: 11.04.2023/ **Revised:** 08.12.2023/ **Accepted:** 12.01.2024

ВВЕДЕНИЕ

Пародонтит — прогрессирующее поражение тканей пародонта и одна из важнейших причин потери зубов [1, 2]. Современные исследования показывают, что пародонтитом страдает от 11 до 50% взрослого населения планеты [3–6]. Поэтому сохраняет актуальность проблема разработки новых методов лечения [5] и профилактики данной болезни [7, 8]. В настоящее время для изучения развития заболеваний пародонта и сопутствующих этому факторов, выявления взаимосвязи пародонтита с системными заболеваниями (атеросклероз, сахарный диабет, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, болезнь Альцгеймера), а также для определения безопасности и эффективности новых методов лечения с использованием новых подходов и материалов разработано множество экспериментальных моделей на различных животных [6, 9–11]. Чаще всего для изучения патогенеза заболеваний пародонта используют мелких животных, в том числе крыс [13–15]. Схожесть структуры гингивальной области крыс и человека проявляется в наличии мелкой десневой бороздки и примыкании эмалевого эпителия к зубной поверхности.

Известно, что одним из факторов возникновения заболевания пародонта являются нарушения в нем метаболических процессов. Так, выраженное изменение гемодинамики и микроциркуляции приводит к нарушению трофики тканей пародонта, что, в свою очередь, является причиной развития в этих тканях выраженной гипоксии [1, 4, 16]. Таким образом, предупреждение и устранение

гипоксии — один из важнейших этапов патогенетического лечения.

На сегодня для этих целей применяются различные лекарственные препараты. В то же время помимо фармакотерапии при многих заболеваниях костной и соединительной тканей применяется карбокситерапия, которая в настоящее время активно внедряется в различных отраслях медицины [17–20]. В организме существует множество сенсоров, регистрирующих концентрацию углекислого газа как важнейшего продукта клеточного дыхания. Сдвиг уровня CO_2 в любую сторону запускает адаптивные реакции [21]. В месте инъекции CO_2 возникает состояние локальной гиперкапнии, что вызывает рефлекторное расширение сосудов, приток крови с кислородом, усиление обменных процессов и выведение метаболитов из клеток, повышение скорости регенерации клеток и сжигания жиров, усиленный синтез коллагена, эластина и гиалуроновой кислоты, улучшается лимфодренаж и выведение межклеточной жидкости, уменьшаются воспалительные процессы кожного покрова и начинается процесс восстановления клеток [22]. Поскольку углекислый газ является мощным естественным вазодилататором (снижает базальный тонус артериол и способствует усилению кровотока), карбокситерапию организм интерпретирует как дефицит кислорода и реагирует путем увеличения не только потока крови, но и усилением синтеза фактора роста эндотелия сосудов, который стимулирует неоангиогенез, что в долгосрочной перспективе также улучшает кровоснабжение [19, 21–23].

Несмотря на значительное число исследований эффективности карбокситерапии при различных патологических состояниях (лечение хронических ран, заболеваний периферических вен и артерий, дерматологических заболеваний, косметология), отсутствуют данные по возможности использования инъекций CO_2 для лечения заболеваний пародонта. Необходимость в разработке новых стратегий лечения заболеваний пародонта, доказанная возможность улучшения микроциркуляции и оксигенации тканей, а также стимулирование образования коллагеновых волокон под действием карбокситерапии обуславливают актуальность данного исследования.

Цель исследования — оценить эффективность применения инъекционной карбокситерапии для лечения заболеваний пародонта в эксперименте на модели периодонтита у крыс *in vivo*.

МЕТОДЫ

Экспериментальные животные

Исследование действия углекислого газа на процесс заживления тканей пародонта было выполнено на 30 половозрелых лабораторных крысах-самцах линии Wistar массой 250 ± 20 г, полученных из вивария Института экспериментальной медицины и биотехнологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ИЭМБ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России) в зимний период.

Размещение и содержание

Содержание животных и проведение экспериментов осуществлялось в соответствии с нормативными документами: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199 н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики», ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директива 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза по охране животных, «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123)», Strasbourg, 1986. Животные содержались в виварии ИЭМБ ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России группами по 3 особи при регулируемом совмещенном световом режиме (12/12 ч) и температуре 20–22 °C со свободным доступом к воде и пище. За 12 часов до эксперимента животным сохранялся свободный доступ только к воде.

Дизайн исследования

Проведено рандомизированное исследование. Исследуемым животным был смоделирован дефект в области нижних резцов, соответствующий пародонтиту. Длительность исследования составила 28 дней. Забор образцов для гистологического исследования осуществляли через 14 дней после оперативного вмешательства, либо через 7 дней после последней инъекции углекислого газа. Блок-схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

Объем выборки

Животные были разделены на 4 группы. Группа контроль-норма ($n = 3$) — интактная (гистологическая картина в норме была получена при исследовании здоровых животных). I исследуемая группа ($n = 9$) — животные, которым создавали модель пародонтита, при этом никакое лечение не проводилось; II исследуемая группа ($n = 9$) — крысам, включенным в эту группу, проводилась карбокситерапия со скоростью потока углекислого газа 5 мл/мин; III исследуемая группа ($n = 9$) — крысам, включенным в эту группу, проводилась карбокситерапия со скоростью потока углекислого газа 10 мл/мин.

Предварительно проведенный анализ на нормальность распределений для величин возраста и массы крыс в группах по критерию Шапиро — Уилка показал, что нормального закона распределения нет в трех группах по возрасту ($p < 0,05$) и есть в группах по массе ($p > 0,05$). Для доказательства того факта, что возраст и масса крыс однородны, применялся непараметрический метод сравнения по критерию Краскела — Уоллиса (для возраста) и однофакторный дисперсионный анализ по критерию Фишера (для массы) (табл. 1).

Критерии соответствия

Критерии включения

В эксперименте участвовали только здоровые половозрелые самцы без внешних дефектов.

Критерии невключения

В эксперимент не включались самки, самцы, масса которых была меньше 160 или больше 300 г, самцы с повреждениями кожи, бледными покровами, помутнением глаз.

Критерии исключения

Самоповреждающее поведение, агрессивное поведение, гибель животного.

Рандомизация

Рандомизация проводилась методом «конвертов». С учетом критериев включения были отобраны 30 крыс, которых разделили на 4 группы: группа контроль-норма (3 животных), I исследуемая группа (9 животных), II исследуемая группа (9 животных), III исследуемая группа (9 животных).

Обеспечение анонимности данных

Распределение животных на группы и анализ полученных результатов проводились коллективом авторов без введения дополнительных лиц. Информацией о распределении животных на группы располагал руководитель исследования А. В. Колсанов.

Итоговые показатели (исходы исследования)

Основной исход исследования — по гистологической картине оценить эффективность применения инъекционной карбокситерапии для лечения заболеваний пародонта в эксперименте на модели пародонтита у крыс *in vivo*. Критериями нормы считали пластинчатое строение компактной альвеолярной кости, наличие периодонтальной связи между альвеолярной костью и зубом, представленной ориентированными коллагеновыми волокнами с упорядоченно расположенными фибробластами между ними.



Рис. 1. Блок-схема дизайна исследования

Примечание: блок-схема составлена авторами (согласно рекомендациям ARRIVE).

Fig. 1. Research design

Note: compiled by the authors (according to the ARRIVE recommendations).

Таблица 1. Значения массы и возраста крыс в исследуемых группах

Table 1. Weight and age characteristics of rats in the studied groups

Показатели	Группы				p критерия сравнения
	Контроль-норма (n = 3)	Группа I (n = 9)	Группа II (n = 9)	Группа III (n = 9)	
Масса, (M ± SD), гр	245,0 ± 2,6	252,2 ± 8,9	250,9 ± 14,2	246,4 ± 8,8	0,859*
Возраст, Me (Q ₁ –Q ₃), мес.	6,0 (5,5–6,0)	6,0 (6,0–7,0)	6,0 (5,0–6,0)	6,0 (6,0–7,0)	0,719**

Примечания: таблица составлена авторами; * — различия по критерию Фишера; ** — различия по критерию Краскела — Уоллиса.

Notes: the table was compiled by the authors; * — differences by Fisher's criterion; ** — differences by the Kraskell — Wallis test.

Промежуточным исходом считали запуск процессов неоваскуляризации и неоколлагеногенеза. Критерием активации процессов неоваскуляризации и неоколлагеногенез считали: увеличение количества молодых коллагеновых волокон, увеличение фибробластоподобных клеток отростчатой формы с высокой экспрессией проколлагена, в матриксе соединительной ткани. Для перевода качественных показателей в количественные показатели ввели промежуточные признаки: Пр1 (образование проколлагена и молодых коллагеновых волокон) и Пр2 (наличие фибробластоподобных клеток отростчатой формы). Каждому присутствию промежуточного признака присваивался 1 балл, а в каждой груп-

пе крыс получали интегральный показатель, равный сумме баллов по двум промежуточным признакам.

Для итоговых признаков ввели признаки: И1 (присутствие пластинчатого строения костной ткани в периапикальной области), И2 (наличие периодонтальной связки, представленной ориентированными коллагеновыми волокнами) и И3 (наличие фибробластов, упорядоченно расположенные между коллагеновыми волокнами периодонтальной связки). Каждому присутствию итогового признака присваивался 1 балл, а в каждой группе крыс получали интегральный показатель, равный сумме баллов по трем итоговым признакам.

Интегральные показатели и по промежуточным признакам, и по итоговым признакам приводили к нормированным показателям как доли от максимально возможной суммы баллов в группе. Рассматривали динамику нормированного показателя по промежуточным признакам и по итоговым признакам.

Экспериментальные процедуры

Оперативные вмешательства на животных проводили под внутримышечным наркозом смесью: «Золетил 100» (Virbac С.А., Франция) в дозировке 15 мг/кг веса и «Ро-метар» (Bioveta, Чехия) в дозировке 6 мг/кг веса. Все манипуляции производили с соблюдением правил асептики и антисептики. Животным создавали дефект путем разрыва круговой связки нижних резцов, используя гладилку, с последующим отслаиванием десны с вестибулярной и оральной сторон.

Инъекции углекислого газа экспериментальным животным проводили однократно, двукратно или трехкратно через 7 дней после оперативного вмешательства с интервалом в неделю. Для процедур инъекционной карбоксите-рапии использовали очищенный медицинский CO_2 , а также одноразовые стерильные инсулиновые иглы.

Для проведения гистологического исследования забирали фрагмент нижней челюсти после проведения эвтаназии (путем передозировки наркоза). Образцы нижней челюсти фиксировали в 10% формалине, далее декальцинировали и после стандартной проводки заливали в парафин. Изготовленные серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Анализ изображений окрашенных препаратов производили с помощью системы визуализации на основе исследовательского микроскопа Olympus BX41 («Olympus», Япония), цветной

цифровой камеры «ProgRes CF» и стационарного компьютера с программным обеспечением «Морфология 5.2» («ВидеоТесТ», Россия).

Уход за животными и мониторинг

Животные находились под наблюдением на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к пище и воде. В ходе проведения исследования нежелательные явления не отмечены. Животных выводили из эксперимента согласно рекомендациям Всемирного общества защиты животных путем передозировки наркоза (введение дозы, в 3 раза превышающей обычное количество препарата).

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Предварительный расчет выборки не производился.

Статистические методы

Обработку полученных результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics версии 26 (IBM Inc., США). Соответствие выборок нормальному распределению определялось с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для доказательства однородности групп применялся непараметрический метод сравнения по критерию Краскела — Уоллиса и параметрический критерий Фишера при дисперсионном анализе. Различия между значениями частот промежуточных и итоговых признаков в исследуемых группах и в различные сроки наблюдения оценивали путем применения четырехпольных и многопольных таблиц сопряжения с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В норме компактная альвеолярная кость крысы имеет пластинчатое строение. Базофильные линии пластинчатой кости ориентированы перпендикулярно оси зуба. Внутри компактной кости видны остеоциты и каналцы, ориентирующиеся параллельно оси зуба. Между альвеолярной костью и зубом располагается периодонтальная связка, представленная ориентированными коллагеновыми волокнами, связывающими альвеолярную кость и поверхность зуба. Между коллагеновыми волокнами периодонтальной связки видны упорядоченно расположенные фибробласты. В периодонтальной связке также определяются малочисленные сосуды в виде артериол, венул и капилляров (рис. 2).

Через 7 дней после проведения операции у животных из всех экспериментальных групп наблюдается состояние, соответствующее клинической картине периодонтита: наличие гиперемии десневого края резцов нижней челюсти, образование налета на нижней части зубов, переходящее на слизистую оболочку, появление патологической подвижности зубов. При сравнении всех трех исследуемых групп с группой контроль-норма по итоговым показателям наблюдаются статистически значимые различия ($p < 0,05$).

В I группе через 14 суток после операции по моделированию периодонтита у животных в отсутствие лечения наблюдается следующая гистологическая картина: зна-

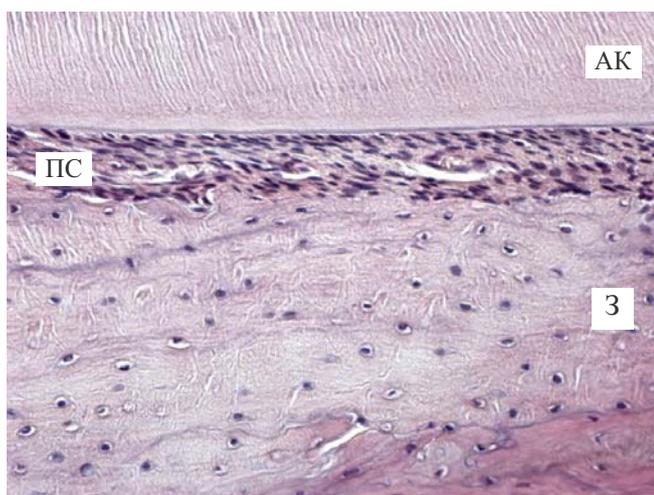


Рисунок 2. Контроль-норма. Периодонтальная связка (ПС), соединяющая поверхности альвеолярной кости (АК) и зуба (3). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 2. Control. Periodontal ligament (ПС) connecting the surfaces of the alveolar bone (АК) and tooth (3). Hematoxylin and eosin staining. Magn. $\times 400$

Note: the photo was taken by the authors.

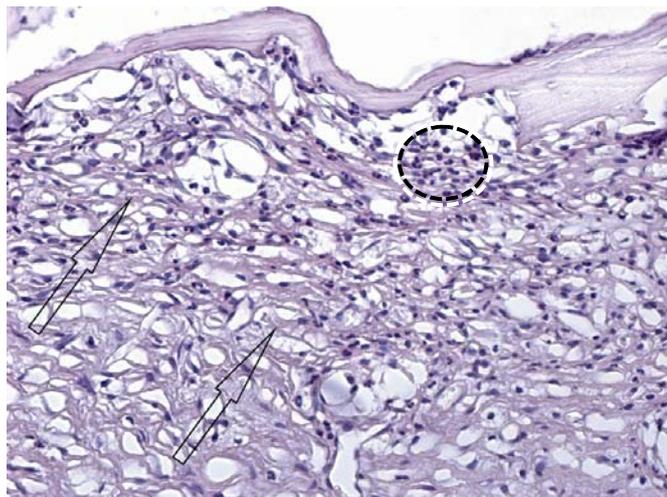


Рис. 3. Группа I (14 суток). Периодонтальная связка представлена хаотично расположенными пучками коллагеновых волокон (обозначено стрелками) с умеренной нейтрофильной инфильтрацией (обозначено фигурой). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 3. Group I (14 days). The periodontal ligament is represented by chaotically arranged bundles of collagen fibers (indicated by arrows) with moderate neutrophilic infiltration (indicated by a figure). Hematoxylin and eosin staining. Magn. $\times 400$

Note: the photo was taken by the authors.

чительное расширение периодонтального пространства и признаки воспалительного процесса, характеризующегося наличием массивного отека, а также инфильтрацией нейтрофилами. Наряду с воспалительным процессом выражено нарушение архитектоники периодонтальной связки, на месте которой видны разнонаправленные пучки коллагеновых волокон и фибробластоподобные клетки (рис. 3).

Во II группе после однократной карбокситерапии со скоростью потока углекислого газа 5 мл/мин на 14-е сутки после операции гистологическая картина характеризуется расширением периодонтального пространства. Одновременно наблюдается формирование молодых коллагеновых волокон, которые расположены под углом к уже имеющимся. Воспалительной реакции нет (рис. 4).

В III группе после однократной инъекции углекислого газа со скоростью потока 10 мл/мин гистологическая картина на 14-е сутки эксперимента не имеет значительных отличий от однократного лечения с меньшей дозой (табл. 2).

Сравнение по промежуточным исходам (процессы неоколлагеногенеза и ревазуляризации) показало статистически значимые различия между группами I–II, I–III ($p < 0,05$) начиная с 14 дня наблюдения (табл. 2). Между показателями групп II и III достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$) начиная с 14 дня наблюдения (табл. 2).

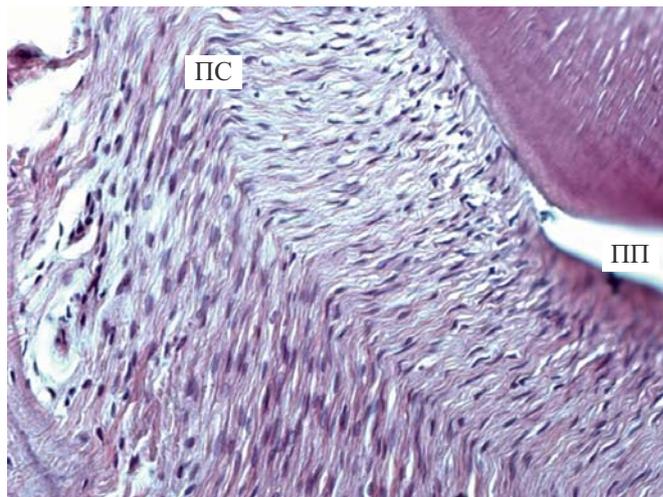


Рис. 4. Группа II (однократное лечение, 5 мл/мин). Расширение периодонтального пространства (ПП). Периодонтальная связка с тангенциально расположенными пучками молодых коллагеновых волокон (ПС). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 4. Group II (single treatment, 5 ml/min). Expansion of the periodontal space (ПП). Periodontal ligament with tangentially located bundles of young collagen fibers (ПС). Hematoxylin and eosin staining. Magn. $\times 400$

Note: the photo was taken by the authors.

По сравнению с I группой отек тканей выражен в меньшей степени (рис. 5).

В I группе на 21-е сутки эксперимента микроскопическое исследование выявило значительное расширение периодонтального пространства с истончением коллагеновых волокон за счет сохраняющегося мощного отека. Встречаются лакуны резорбции, внутри которых расположены остеокласты.

После двух инъекций углекислого газа со скоростью потока 5 мл/мин (II группа, 21-е сутки эксперимента) при микроскопическом исследовании визуализируется практически восстановленное периодонтальное пространство. Периодонтальная связка представлена пучками коллагеновых волокон, ориентированными от поверхности зуба к прилежащей альвеолярной кости. Таким образом, улучшение кровоснабжения и оксигенации тканей под действием инъекций CO_2 стимулирует процессы васкуляризации и коллагеногенеза.

В III группе на 21-е сутки эксперимента после двукратной инъекции CO_2 со скоростью потока 10 мл/мин наблюдается схожая с нормой гистологическая картина.

Таким образом, на 21-е сутки после начала эксперимента при сравнении по итоговым показателям наблюдаются статистически значимые различия между группами I–III, а также между группами II–III (табл. 3), что указывает на более быстрое восстановление в группе III.

На 28-е сутки эксперимента у животных без лечения при гистологическом исследовании в ряде случаев наблюдается

Таблица 2. Значения интегрального и нормированного показателей как доля от максимального значения промежуточных признаков в исследуемых группах для различных сроков наблюдения

Table 2. Values of integral index and normalized index as a fraction of the maximum value, intermediate signs in the studied groups for different follow-up periods

Сроки наблюдения	Группы						p критерия сравнения
	I (n = 9)		II (n = 9)		III (n = 9)		
	Интегральный показатель (баллы)	Нормированный показатель	Интегральный показатель (баллы)	Нормированный показатель	Интегральный показатель (баллы)	Нормированный показатель	
7 дней	0	0,00	0	0,00	0	0,00	$p_{12} = 1,0$; $p_{13} = 1,0$ $p_{23} = 1,0$
14 дней	0	0,00	14	0,78	16	0,89	$p_{12} < 0,05$; $p_{13} < 0,05$; $p_{23} = 0,372$
21 день	0	0,00	16	0,89	18	1,00	$p_{12} < 0,05$; $p_{13} < 0,05$; $p_{23} = 0,467$
28 дней	0	0,00	18	1,00	18	1,00	$p_{12} < 0,05$; $p_{13} < 0,05$; $p_{23} = 1,0$

Примечания: таблица составлена авторами; p_{12} — при сравнении показателей групп I и II; p_{13} — при сравнении показателей групп I и III; p_{23} — при сравнении показателей групп II и III.

Notes: the table was compiled by the authors, where: p_{12} when comparing group I and group II, p_{13} when comparing group I and group III, p_{23} when comparing group II and group III.

разрушение альвеолярной кости, происходит ее спонгизация. Межкостные пространства заполнены соединительной тканью различной степени зрелости, фибробластоподобными клетками. Альвеолярная кость приобретает вид, имеющий

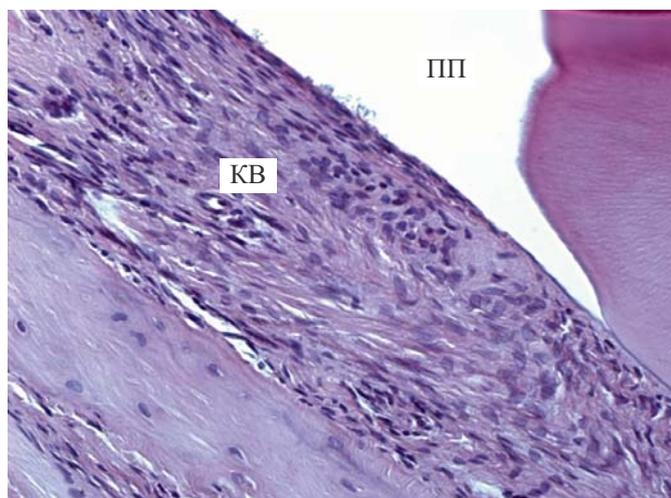


Рис. 5. Группа III (однократное лечение, 10 мл/мин). Расширение периодонтального пространства (ПП). Тангенциально ориентированные коллагеновые волокна (КВ). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 5. Group III (single treatment, 10 ml/min). Expansion of periodontal space (ПП). Tangentially oriented collagen fibers (КВ). Hematoxylin and eosin staining. Magn. $\times 400$

Note: the photo was taken by the authors.

сходство с губчатой костью, что свидетельствует о прогрессирующем ее разрушении (рис. 6).

В группах II и III на 28-е сутки эксперимента после трех инъекций углекислого газа со скоростью потока 5 и 10 мл/мин соответственно гистологическая картина соответствует норме (рис. 7). Статистически значимых различий интегрального показателя итоговых признаков в группах II и III на 28-е сутки не выявлено ($p = 0,602$).

При сравнении по итоговым показателям выявлены статистически значимые различия показателей группы I с группами II, III для всех сроков наблюдения (табл. 3).

Таким образом, в ходе эксперимента выявлено, что однократные инъекции углекислого газа со скоростью потока 5 и 10 мл/мин запускают процессы регенерации с одинаковой степенью. Применение карбокситерапии со скоростью потока 10 мл/мин приводит к восстановлению морфологии ткани уже после двух инъекций CO_2 (группа III) тогда как использование меньшей скорости потока (5 мл/мин) приводит к аналогичному результату после трех инъекций (группа II).

Исходя из вышесказанного и результатов проведенного эксперимента следует, что инъекции углекислого газа могут использоваться с целью улучшения трофики тканей и стимуляции компенсаторных процессов при лечении воспалительных заболеваний пародонта.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация/научная значимость

Увеличение парциального давления углекислого газа (P_{CO_2}) в тканях благодаря высокой биологической

Таблица 3. Значения интегрального и нормированного показателей как доля от максимального значения итоговых признаков в исследуемых группах для различных сроков наблюдения

Table 3. Values of the integral index and normalized index as a share of the maximum value, final signs in the studied groups for different follow-up periods

Сроки наблюдения	Группы						p критерия сравнения
	I (n = 9)		II (n = 9)		III (n = 9)		
	Интегральный показатель (баллы)	Нормированный показатель	Интегральный показатель (баллы)	Нормированный показатель	Интегральный показатель (баллы)	Нормированный показатель	
7 дней	0	0,00	0	0,00	0	0,00	$p_{12} = 1,0$; $p_{13} = 1,0$ $p_{23} = 1,0$
14 дней	0	0,00	0	0,00	0	0,00	$p_{12} = 1,0$; $p_{13} = 1,0$ $p_{23} = 1,0$
21 день	0	0,00	2	0,07	24	0,89	$p_{12} = 0,472$; $p_{13} < 0,05$; $p_{23} < 0,05$
28 дней	0	0,00	24	0,89	26	0,96	$p_{12} < 0,05$; $p_{13} < 0,05$; $p_{23} = 0,602$

Примечания: таблица составлена авторами; p_{12} — при сравнении показателей групп I и II; p_{13} — при сравнении показателей групп I и III; p_{23} — при сравнении показателей групп II и III.

Notes: the table was compiled by the authors, where: p_{12} when comparing group I and group II, p_{13} when comparing group I and group III, p_{23} when comparing group II and group III.

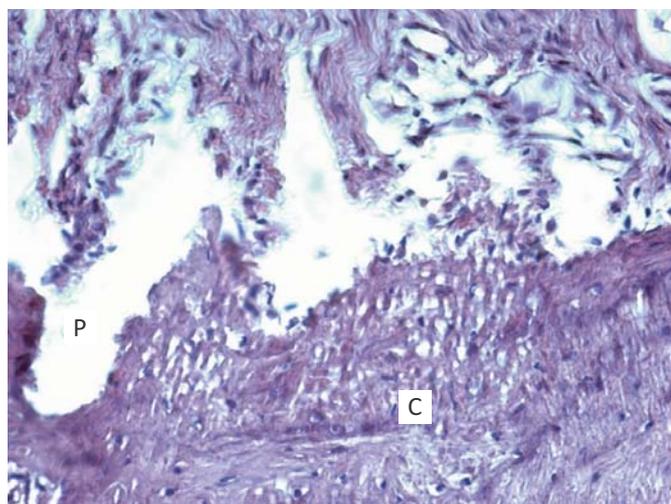


Рис. 6. Группа I (28 суток). Резорбция (P) и спонгизация (C) альвеолярной кости. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 6. Group I (28 days). Resorption (P) and spongification (C) of the alveolar bone. Hematoxylin and eosin staining. Magn. $\times 400$

Note: the photo was taken by the authors.

активности CO_2 является регулятором биосинтеза белков, углеводов, нуклеотидов, нуклеиновых кислот и липидов. Это, в свою очередь, приводит к интенсивному образованию новых коллагеновых и эластических волокон, ремоделированию коллагена, снижению

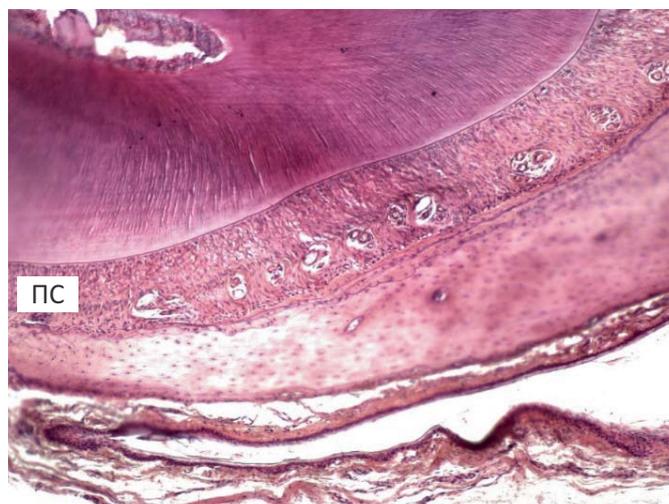


Рис. 7. Группа III (трехкратное лечение, 10 мл/мин). Восстановленная периодонтальная связка (ПС). Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увеличение $\times 100$

Примечание: фотография выполнена авторами.

Fig. 7. Group III (triple treatment, 10 mL/min). Reconstructed periodontal ligament (ПС). Van Gieson's picrofuchsin staining. Magn. $\times 100$

Note: the photo was taken by the authors.

воспалительных изменений и скорейшему заживлению раны.

Таким образом, в группах II и III на 14-е сутки после оперативного вмешательства уже после однократной инъекции углекислого газа наблюдается снижение отека

и запуск процессов формирования молодых коллагеновых волокон. Известно, что в месте введения диоксида углерода в результате его избытка снижается pH среды и создается локальный ацидоз, характеризующийся гипоксией тканей и усиленным потреблением O_2 , что, в свою очередь, способствует притоку артериальной крови с кислородом к этому участку (рост оксигенации), улучшению микроциркуляции и транскапиллярного обмена. Уменьшение отека может быть следствием вышеописанных процессов.

После двух инъекций углекислого газа в группе II на 21-е сутки наблюдается практически полное восстановление периодонтального пространства с правильно ориентированными коллагеновыми волокнами. При этом в III группе наблюдается гистологическая картина, соответствующая норме. Это говорит о положительном влиянии введения углекислого газа на процессы неоваскуляризации и коллагеногенеза.

На 28-е сутки в обеих группах, лечение в которых проводилось с использованием карбокситерапии, наблюдается картина, соответствующая норме, что говорит о том, что инъекции углекислого газа позволяют добиться улучшения трофики тканей и стимуляции компенсаторных процессов при лечении воспалительных заболеваний пародонта.

Ограничения исследования

Ограничений не было.

Обобщаемость/экстраполяция

Стимулирующий эффект на образование коллагеновых волокон согласуется с данными других исследований. Так, A. Sönmez et al. [25] при изучении действия карбокситерапии на кожный лоскут у крыс наблюдали увеличение интенсивности обмена коллагена по сравнению с физиологическим раствором и уплотнение коллагено-

вых волокон. Согласно различным источникам терапия диоксидом углерода увеличивает количество коллагена в 2-сантиметровых трансплантатах по сравнению с физиологическим раствором, повышая приживаемость композитных трансплантатов [12, 24]. Т. М. М. Brochado et al. [17] выявили, что карбокситерапия способствует лучшей реструктуризации базальной мембраны за счет усиления синтеза коллагена и уплотнения коллагеновых волокон у крыс. Исследование S. O. Nassar et al. [18] показало улучшение ремоделирования коллагена и интенсивное образование эластических волокон при применении карбокситерапии для лечения атрофических рубцов у людей.

В литературе также описано, что инъекционная карбокситерапия (введение CO_2) приводит не только к улучшению параметров кровообращения и перфузии в месте инъекции, но также вызывает повышение парциального давления кислорода в тканях, что может быть связано с вызванным гиперкапнией капиллярным кровотоком и увеличением локальной доступности кислорода, высвобождаемого из гемоглобина при снижении pH (эффект Бора) [16, 25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами гистологическое исследование нижней челюсти крыс в эксперименте продемонстрировало, что разрушение периодонтальной связки приводит к расширению периодонтальной щели, далее к резорбции альвеолярной кости. Применение карбокситерапии при повреждении периодонтальной связки не только восстанавливает микроархитектонику связки, но и препятствует дальнейшему процессу резорбции альвеолярной кости и, следовательно, может быть эффективным при лечении пародонтитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17038. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.38>
- Mishra R, Chandrashekar KT, Tripathi VD, Trivedi A, Daryani H, Hazari A. Analysis of curtailing prevalence estimates of periodontitis post the new classification scheme: A cross-sectional study. *J Indian Soc Periodontol*. 2019;23(6):569–573. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_57_19
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Borgnakke WS, Taylor GW, Page RC, Beck JD, Genco RJ. Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 to 2012. *J Periodontol*. 2015;86(5):611–622. <https://doi.org/10.1902/jop.2015.140520>
- Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, Bhandari B, Murray CJ, Marcenes W. Global burden of severe periodontitis in 1990–2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res*. 2014;93(11):1045–1053. <https://doi.org/10.1177/0022034514552491>
- West N, Chapple I, Claydon N, D'Aiuto F, Donos N, Ide M, Needleman I, Kerschull M; British Society of Periodontology and Implant Dentistry Guideline Group Participants. BSP implementation of European S3 - level evidence-based treatment guidelines for stage I-III periodontitis in UK clinical practice. *J Dent*. 2021;106:103562. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103562>
- Marchesan J, Girnary MS, Jing L, Miao MZ, Zhang S, Sun L, Morelli T, Schoenfisch MH, Inohara N, Offenbacher S, Jiao Y. An experimental murine model to study periodontitis. *Nat Protoc*. 2018;13(10):2247–2267. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0035-4>
- Bartold PM. Lifestyle and periodontitis: The emergence of personalized periodontics. *Periodontol 2000*. 2018;78(1):7–11. <https://doi.org/10.1111/prd.12237>
- Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *J Clin Periodontol*. 2017;44(5):456–462. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12732>
- de Molon RS, Mascarenhas VI, de Avila ED, Finoti LS, Toffoli GB, Spolidorio DM, Scarel-Caminaga RM, Tetradis S, Cirelli JA. Long-term evaluation of oral gavage with periodontopathogens or ligature induction of experimental periodontal disease in mice. *Clin Oral Investig*. 2016;20(6):1203–1216. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1607-0>
- Schenkein HA, Papapanou PN, Genco R, Sanz M. Mechanisms underlying the association between periodontitis and atherosclerotic disease. *Periodontol 2000*. 2020;83(1):90–106. <https://doi.org/10.1111/prd.12304>. PMID: 32385879.
- Graves DT, Corrêa JD, Silva TA. The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *J Dent Res*. 2019;98(2):148–156. <https://doi.org/10.1177/0022034518805739>
- Sallum EA, Ribeiro FV, Ruiz KS, Sallum AW. Experimental and clinical studies on regenerative periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2019;79(1):22–55. <https://doi.org/10.1111/prd.12246>
- Hajishengallis G, Lamont RJ, Graves DT. The enduring importance of animal models in understanding periodontal disease. *Virulence*. 2015;6(3):229–235. <https://doi.org/10.4161/21505594.2014.990806>
- Padial-Molina M, Rodriguez JC, Volk SL, Rios HF. Standardized in vivo model for studying novel regenerative approaches for multitissue bone-ligament interfaces. *Nat Protoc*. 2015;10(7):1038–1049. <https://doi.org/10.1038/nprot.2015.063>
- Inoue M, Sakai Y, Oe K, Ueha T, Koga T, Nishimoto H, Akahane S, Harada R, Lee SY, Niikura T, Kuroda R. Transcutaneous carbon dioxide

- application inhibits muscle atrophy after fracture in rats. *J Orthop Sci.* 2020;25(2):338–343. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2019.03.024>
16. Sakai Y, Miwa M, Oe K, Ueha T, Koh A, Niikura T, Iwakura T, Lee SY, Tanaka M, Kurosaka M. A novel system for transcutaneous application of carbon dioxide causing an “artificial Bohr effect” in the human body. *PLoS One.* 2011;6(9):e24137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024137>
17. 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):316–324. <https://doi.org/10.1111/iwj.13031>
18. Nassar SO, Eltawary RAR, Hassan GFR. Safety and efficacy of platelet-rich plasma vs carboxytherapy in the treatment of atrophic scars: A comparative clinical and histopathological study. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13942. <https://doi.org/10.1111/dth.13942>
19. Leibaschoff GH, Arrieta CTN, Reyes CLG, Melamed JL. A Pilot Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial on the Efficacy and Safety of a Transdermal Gel that Delivers CO₂ in the Treatment of Vulvovaginal Atrophy. *Surg Technol Int.* 2021;38:234–239. <https://doi.org/10.52198/21.STI.38.GY1350>
20. Бунятян Н.Д., Дрогвоз С.М., Кононенко А.В., Прокофьев А.Б. Карбокситерапия — одно из инновационных направлений в курортологии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2018;95(5):72–76. <https://doi.org/10.17116/kurort20189505172>
- Bunyatyan ND, Drogovoz SM, Kononenko AV, Prokofiev AB. Carboxytherapy — an innovative trend in resort medicine. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury.* 2018;95(5):72–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort20189505172>
21. Бунятян Н.Д., Дрогвоз С.М., Штробля А.Л., Кононенко А.В., Зеленкова Г., Прокофьев А.Б., Саповский М.М., Николаева Л.Л. Механизм пульмопротекторного действия карбокситерапии. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2019;96(4):58–62. <https://doi.org/10.17116/kurort20199604158>
- Bunyatyan ND, Drogovoz SM, Shtroblya AL, Kononenko AV, Zelenkova H, Prokofiev AB, Sapovsky MM, Nikolaeva LL. The mechanism of the pulmoprotective action of carboxytherapy. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury.* 2019;96(4):58–62 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kurort20199604158>
22. Prakash K, Chandran DS, Khadgawat R, Jaryal AK, Deepak KK. Correction for blood pressure improves correlation between cerebrovascular reactivity assessed by breath holding and 6% CO₂ breathing. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(4):630–635. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.003>
23. Koutná N. *Carboxytherapy in Aesthetic Medicine.* Prendergast PM, Shiffman MA., editors. *Aesthetic Medicine.* 2011;547–576. https://doi.org/10.1007/978-3-642-20113-4_43
24. Balik O, Yilmaz M, Bagriyanik A. Does carbon dioxide therapy really diminish localized adiposities? Experimental study with rats. *Aesthetic Plast Surg.* 2011;35(4):470–474. <https://doi.org/10.1007/s00266-010-9638-z>
25. Sönmez A, Yaman M, Yalçın O, Ersoy B, Serin M, Sav A. Carbon dioxide therapy increases capillary formation on random pedicled skin flaps in the rat. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62(7):e236–237. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.01.067>
26. Durães EF, Durães Lde C, Carneiro FP, Lino Rde S Jr, Sousa JB. The effect of carbon dioxide therapy on composite graft survival. *Acta Cir Bras.* 2013;28(8):589–593. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502013000800006>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колсанов Александр Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и клинической анатомии с курсом медицинских информационных технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>

Трунин Дмитрий Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии института последипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0002-7221-7976>

Хайкин Максим Борисович — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0002-0129-6654>

Лимарева Лариса Владимировна — доктор биологических наук, доцент, директор Института экспериментальной медицины и биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0003-4529-5896>

Постников Михаил Александрович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапевтической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>

Нестеров Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0001-8487-7392>

Чистякова Мария Станиславовна — кандидат медицинских наук врач — стоматолог-ортопед отделения стоматологии частного учреждения здравоохранения «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Самара».
<https://orcid.org/0009-0001-0932-3645>

Сагиров Марсель Рамильевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
<https://orcid.org/0000-0001-5679-2041>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander V. Kolsanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy with a Course of Medical Information Technologies, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-4144-7090>

Dmitry A. Trunin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Dentistry Department, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-7221-7976>

Maxim B. Khaikin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-0129-6654>

Larisa V. Limareva — Dr. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., Director of the Institute of Experimental Medicine and Biotechnology, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0003-4529-5896>

Mikhail A. Postnikov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0002-2232-8870>

Alexander M. Nesterov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Orthopedic Dentistry, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-8487-7392>

Maria S. Chistyakova — Cand. Sci. (Med.), Dentist-Orthopedist, Dentistry Department, Clinical Hospital RZD-Medicine, Samara.
<https://orcid.org/0009-0001-0932-3645>

Marsel R. Sagirov✉ — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Orthopedic Dentistry, Samara State Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-5679-20>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author