

УДК 616.72-007.2:[616.8-009.627:615.212]](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872024370-75>

Вивчення потенційних анальгетичних властивостей вуглекислого газу для лікування больового синдрому в разі остеоартриту

В. В. Штробля¹, Р. В. Луценко²

¹ Ужгородський національний університет. Україна

² Полтавський державний медичний університет. Україна

Pain syndrome is a serious global problem that causes and complicates a number of diseases, the main symptom of which is joint pain. One of them is osteoarthritis (OA). Traditional methods of treating OA often have limited efficacy and can cause side effects, so it is important to study new approaches, such as carboxytherapy (use of carbon dioxide). Objective. To investigate the analgesic effect of carbon dioxide (CO₂) and its combined use with other agents. Methods. The efficacy of carbon dioxide injections used alone and in combination with other drugs was studied in a formalin model of inflammation in rats. Results. The latent periods of phases I and II increased significantly in the experimental groups, especially in groups V, VI and VII ($p < 0.001$), indicating a delay in pain reactions. The duration of pain phase I was significantly shorter in the groups receiving CO₂ compared to the control group ($p < 0.001$). The shortest duration was observed in group V, where it decreased by 1.77 minutes. The duration of pain phase II was also significantly shorter in groups V, VI, and VII treated with CO₂ compared to group II ($p < 0.001$). The difference ranged from 7.49 to 12.54 minutes. The number of pain reactions after phase I decreased by 13.25–16.1 points in the groups receiving CO₂ compared to the control group. The data obtained indicate that CO₂ significantly increases the duration of latent periods of pain (by 55–65 %), reduces the duration of its phases (by 40–50 %) and reduces the intensity of pain reactions (by 40–50 %) in rats compared to control pathology. The most pronounced effect was observed with the combined use of CO₂ with sodium diclofenac or chondroitin sulfate. Conclusions. The results of the study expand the understanding of the analgesic effect of CO₂ on the formalin model of inflammation. The use of CO₂ significantly reduced the duration of both phases of the pain reaction and reduced the number of painful manifestations, which confirms the prospects of its use as an additional, and in some cases the main means of reducing pain and inflammation. Keywords. Carbon dioxide, carboxytherapy, pain assessment, inflammation, pain, osteoarthritis, chondroitin, diclofenac.

Больовий синдром — серйозна глобальна проблема, яка спричинює й ускладнює низку захворювань, основним симптомом яких є біль у суглобах. Одним із них є остеоартрит (ОА). Традиційні методи лікування ОА часто мають обмежену ефективність і можуть викликати побічні ефекти, тому актуальним є дослідження нових підходів, таких як карбокситерапія (використання вуглекислого газу). Мета. Дослідити можливу анальгезуючу дію вуглекислого газу (CO₂) та його комбіноване застосування з іншими засобами для лікування больового синдрому в разі остеоартриту. Методи. Ефективність ін'єкцій вуглекислого газу, застосованого окремо та в поєднанні з іншими препаратами, вивчали на формаліновій моделі запалення у щурів. Результати. Виявлено, що латентні періоди фаз I та II значно збільшилися в експериментальних групах, особливо в групах V, VI та VII ($p < 0,001$), що вказує на відтермінування больових реакцій. Тривалість больової фази I була значно меншою у групах, які отримували CO₂, порівняно з групою контрольної патології ($p < 0,001$). Найменший час спостерігався у групі V, де він скоротилася на 1,77 хв. Тривалість больової фази II також була значно меншою у групах V, VI та VII, які отримували CO₂, порівняно з групою II ($p < 0,001$). Різниця становила від 7,49 до 12,54 хв. Кількість больових реакцій після фази I зменшилася на 13,25–16,1 балів у групах, які отримували CO₂, порівняно з групою контрольної патології. Отримані дані свідчать про те, що CO₂ значно збільшує латентні періоди болю (на 55–65 %), скорочує тривалість його фаз (на 40–50 %) та знижує інтенсивність больових реакцій (на 40–50 %) у щурів порівняно з контрольною патологією. Найбільш виразний ефект спостерігався за комбінованого застосування CO₂ з диклофенаком натрію або хондроїтином сульфатом. Висновки. Результати дослідження на формаліновій моделі запалення розширюють уявлення про можливості анальгезуючої дії CO₂. Застосування CO₂ значно скорочувало тривалість обох фаз больової реакції та зменшувало кількість больових проявів, що підтверджує перспективність його застосування як додаткового, а в окремих випадках — основного засобу для зменшення болю та особливо запалення.

Ключові слова. Вуглекислий газ, карбокситерапія, оцінювання болю, запалення, біль, остеоартроз, хондроїтин, диклофенак

Вступ

Больовий синдром — серйозна глобальна проблема, яка спричинює й ускладнює низку захворювань, основним симптомом яких є біль у суглобах. Одним із них є остеоартрит (ОА) — дегенеративне захворювання суглобів, яке вражає кістки, хрящі та синовіальну оболонку, і є однією з основних причин хронічного болю [1, 2]. Сучасне лікування ОА включає хірургічні та нехірургічні методи, проте зупинити руйнування суглобів складно [3]. Традиційна терапія спрямована на полегшення симптому болю за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів, ацетамінофену й опіоїдів, які мають значні побічні ефекти [3–6]. Тому актуальним залишається пошук нових підходів, які зменшують біль і пригнічують прогресування захворювання.

Зростає інтерес до альтернативних терапій з безпечною дією, зокрема до карбокситерапії — підшкірного введення вуглекислого газу (CO₂) [7]. Ця методика, застосовувана системно і локально, має тривалу історію в медицині [8–10]. Карбокситерапія забезпечує негайні ефекти, такі як розширення судин і поліпшення оксигенації тканин, а також відтерміновані — підвищення кровотоку і стимуляція факторів росту, зокрема VEGF, що сприяє утворенню нових судин [11, 12]. Отже, карбокситерапія може бути перспективною в лікуванні больового симптому, але потребує подальших досліджень із метою визначення її знеболювальної дії та комбінації з традиційними ліками.

Мета: дослідити можливу анальгезуючу дію вуглекислого газу (CO₂) та його комбіноване застосування з іншими засобами для лікування больового синдрому в разі остеоартриту.

Матеріал та методи

Дослідження проведене на базі віварію Полтавського державного медичного університету, з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, які використовуються в експериментах та інших наукових цілях від 18 березня 1986 року, Директиви 2010/63/ЄС Європейського парламенту та Ради ЄС від 22 вересня 2010 року про захист тварин, які використовуються для наукових цілей. Матеріали дослідження розглянуті та схвалені комісією з етичних питань і біомедичної етики Полтавського державного медичного університету (протокол № 225 від 21.03.2024 р.).

Для дослідження оцінки болю під впливом CO₂ взято білих щурів обох статей (n = 56), Me (305 ± 9,74). Щурів утримували за (21 ± 2) °С,

12-годинного циклу день/ніч, вони отримували воду з автоматичних поїлок і корм для щурів Special One.

Тварини були розподілені на сім груп (n = 8):

1. Інтактні (I група);
2. Контрольна патологія (формалін, Ф) (II група);
3. Контрольна патологія + диклофенак натрію (ДН), 8 мг/кг (Ф + ДН) (III група);
4. Контрольна патологія + хондроїтин сульфат (Х), 3 мг/кг (Ф + Х) (IV група);
5. Контрольна патологія + диклофенак натрію, 4 мг/кг + CO₂, 0,5 мл (Ф + ДН + CO₂) (V група);
6. Контрольна патологія + хондроїтин сульфат, 3 мг/кг + CO₂, 0,5 мл (Ф + Х + CO₂) (VI група);
7. Контрольна патологія + CO₂, 0,5 мл (Ф + CO₂) (VII група).

Підшкірне введення CO₂ здійснювали за допомогою апарата INDAP Insuf (Чеська Республіка, реєстраційний номер 2012104) із використанням голки (BD Mikrolance 3,30 G ½) 0,3×13 мм. Диклофенак у дозі 8 і 4 мг/кг і хондроїтин — 3 мг/кг вводили внутрішньочеревинно за годину до відтворення формалінового тесту.

Хімічну ноцицепцію викликали шляхом введення 0,1 мл 2,5 % розчину формаліну під апоневроз підшви правої задньої лапи щурів. Ця процедура спричиняла двофазну реакцію болю: початкова гостра тривала 15 хв, характеризувалася інтенсивним здриганням, облизуванням або кусанням ураженої лапи і відображала гострий біль. За нею слідувала пізня фаза, яка починалася між 30-ю і 60-ю хв, відображаючи тонічний біль. Гостра фаза свідчила про активацію периферичних шляхів болю, тоді як пізня — вказувала на сенсibiлізацію центральних шляхів.

Больову поведінку оцінювали за допомогою наступної шкали (у балах): відсутність реакції — 0; лапа на землі без опирання — 1; піднята лапа — 2; облизування, кусання або здригання лапою — 3.

Це дослідження дозволило оцінити ефективність CO₂ як анальгезуючого агента в разі його застосування як окремо, так і в комбінації з диклофенаком натрію та хондроїтином сульфатом, що допомогло краще зрозуміти механізми дії цих засобів на різні етапи розвитку болю.

Оцінки болю розраховували за формулою:

$$\text{Оцінка болю} = (0T_0 + 1T_1 + 2T_2 + 3T_3) / \text{часовий проміжок (хв)},$$

де T₀–T₃ — це кількість хвилин, проведених у кожній із поведінкових категорій.

Результати обробляли програмою Jamovi версії 2.3.21. Дані відображено як середні значення \pm стандартне відхилення. Для нормальності використовували тест Шапіро-Вілка, для однорідності — тест Левеня. За значущих різниць застосовували аналіз Велча, а для виявлення відмінностей між групами — тест Тьюкі. Для даних відмінних від нормальних використовували критерій Kruskal-Wallis з поправкою Бонферроні. Результати вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Результати

У таблиці наведено показники анальгезуючої дії CO₂, вони подані у вигляді середнього значення \pm стандартне відхилення для кожної групи ($n = 8$). Різниця між середніми значеннями досліджуваних груп та контрольною вважалася статистично значущою за $p < 0,05$. Статистичну обробку проводили за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу з наступним апостеріорним тестом Тьюкі.

Латентний період фази I

Порівняння часу латентного періоду фази I больової реакції в групах щурів під дією CO₂ на формаліновій моделі запалення показало значущі відмінності (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 50,7$; $p < 0,001$). Розподіл відмінний від нормального (тест Шапіро-Вілка: $W = 0,913$; $p = 0,002$), тому використано непараметричний критерій Kruskal-Wallis і метод Dwass-Steel-Critchlow-Fligner для попарного порівняння.

Результати порівняння середніх значень груп показали значущі відмінності між II та експери-

ментальними групами. Порівняння груп II та V, II та VI, II та VII свідчить про те, що вплив CO₂ та його комбіноване застосування значно збільшує латентний період фази I больової реакції (табл.).

Порівняння між III і V групами вказує на те, що CO₂ здатний підсилити дію диклофенаку та проявляти антиноцицептивний вплив, збільшуючи латентний період фази I. Порівняння між IV і VI групами доводить значне збільшення анальгезуючої дії хондроїтину за комбінованого використання з CO₂, що підтверджує антиноцицептивний вплив CO₂.

За здатністю подовження тривалість латентного періоду фази I больової реакції, викликаній введенням формаліну, групи можна розподілити таким чином: V > VII > VI > III > IV.

Статистично значущою виявилась відмінність часу латентного періоду фази I больової реакції під дією CO₂ на формаліновій моделі запалення між контрольною групою II та експериментальними групами. Зокрема, між II та V спостерігалось значне зменшення латентного періоду зі середнім значенням 4,76 хв ($p = 0,014$). Подібна тенденція була виявлена під час порівняння II з VI (4,76 хв, $p = 0,014$) та VII (4,76 хв, $p = 0,014$). Додатково, різниця між III та V склала 4,75 хв ($p = 0,014$). За порівняння IV та VI різниця становила 4,68 хв ($p = 0,016$), а груп V та VI вона склала 4,75 хв ($p = 0,014$). Аналогічна різниця в 4,75 хв ($p = 0,014$) спостерігалася між групами V та VII.

Отримані дані свідчать про те, що CO₂ суттєво впливає на тривалість латентного періоду фази I больової реакції, підтверджуючи його здатність підсилювати анальгезуючу дію.

Таблиця

Анальгезуючий ефект CO₂ за формаліновій моделі больової реакції в щурів ($M \pm SD$, $n = 8$)

Відповідь на стресор	II	III	IV	V	VI	VII	Вірогідні міжгрупові відмінності
Латентний період фази I, хв	1,28 \pm 0,05	1,40 \pm 0,06	1,33 \pm 0,07	2,81 \pm 0,40**	2,20 \pm 0,34**	2,25 \pm 0,11**	$\chi^2 = 50,7$ $p < 0,001$
Латентний період фази II, хв	16,66 \pm 1,47	25,61 \pm 1,67	19,41 \pm 1,05	28,50 \pm 1,08***	23,11 \pm 2,28***	23,13 \pm 2,36***	F = 82,7 $p < 0,001$
Тривалість больової фази I, хв	7,28 \pm 0,79	6,92 \pm 0,61	6,86 \pm 0,51	5,51 \pm 0,82**	5,61 \pm 0,48	5,51 \pm 0,41	F = 13,8 $p < 0,001$
Тривалість больової фази II, хв	23,30 \pm 2,60	12,38 \pm 2,00	23,22 \pm 1,97	10,76 \pm 1,35***	15,81 \pm 2,41***	15,66 \pm 1,99***	F = 55,1 $p < 0,001$
Реакція на біль після фази I, бали	43,75 \pm 4,03	42,00 \pm 3,66	40,00 \pm 2,56	27,63 \pm 2,67***	28,75 \pm 3,20***	30,50 \pm 3,07***	F = 36,1 $p < 0,001$

Примітки: *** — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$; * — $p < 0,05$. У порівнянні з групою контрольної патології (формалін).

Це вказує на своєрідний принцип знеболювальної дії CO₂, який може відрізнятися від механізмів дії диклофенаку та хондроїтину.

Латентний період фази II

Міжгрупова відмінність у тривалості латентного періоду фази II больової реакції під дією CO₂ на формаліновій моделі запалення залишалась статистично значущою ($F = 82,7$; $p < 0,001$). Тест Шапіро-Уїлка ($W = 0,962$; $p = 0,118$) підтвердив нормальний розподіл даних. Латентний період фази II больової реакції збільшився значно в групах V, VI та VII порівняно з групою II (табл.). Додавання CO₂ у комбінацію для корекції больового синдрому, викликаного уведенням формаліну, призвело до наступного розподілу тривалості латентного періоду фази II больової реакції між групами експериментальних тварин: $V > III > VII > VI > IV$.

Різниця часу латентного періоду фази II больової реакції між групами була наступна: II і V — 11,84 хв ($p < 0,001$); II і VI — 6,45 хв ($p < 0,001$); II і VII — 6,47 хв ($p < 0,001$), що свідчило про достатню ефективність запропонованої терапії. Порівняння груп III і V показало різницю 2,89 хв ($p = 0,021$), що вказує на можливість підвищення анальгезуючої дії диклофенаку шляхом його комбінування з CO₂. Додатково, різниця між групами V і VII склала 5,37 хв ($p < 0,001$), що вочевидь свідчить про безпосередню анальгезуючу дію CO₂, оскільки спостерігалось збільшення латентного періоду фази II больової реакції та переваги за умов використання CO₂.

Тривалість больової фази I

Результати дослідження показують, що вплив CO₂ на тривалість больової фази I на формаліновій моделі є статистично значущим ($F = 13,8$; $p < 0,001$). Перевірка нормальності також підтверджує статистичну значущість результатів ($W = 0,980$; $p = 0,576$).

Експеримент доводить, що CO₂ має значний вплив на час больової фази I запалення, зменшуючи його у порівнянні з групою контрольної патології. Найменша тривалість больової фази I виявлена в групі V, що суттєво відрізняється від групи II (табл.). Зменшення больової фази I під впливом CO₂ може бути наведене в такому порядку: $V < VII < VI < IV < III$. Отримані дані демонструють, що CO₂ має виражений ефект на скорочення тривалості больової фази I, підсилюючи анальгезуючу дію диклофенаку.

Міжгрупові різниці в зменшенні тривалості больової фази I на формаліновій моделі під впливом CO₂ наступні у порівнянні з групою II: група V на 1,77 хв, ($p < 0,001$); у VI становило 1,67 хв ($p < 0,001$); у VII на 1,76 хв ($p < 0,001$). Між група-

ми III і V різниця в часі больової фази I досягла 1,41 хв ($p < 0,001$). Ці показники свідчать про значний вплив CO₂ на зменшення тривалості больової фази I, що підтверджує його потенціал у підсиленні анальгезуючої дії диклофенаку та хондроїтину.

Тривалість больової фази II

Наступним етапом цього дослідження було визначити час больової фази II запалення під впливом CO₂.

Під час експерименту тривалості больової фази II виявлено, що середні значення $\pm SD$ у групах V, VI, VII є значно меншими у порівнянні з групою II. Аналіз показав, що $F = 55,1$; $p < 0,001$, — статистично значущі (табл.). Зменшення часу запалення фази II під впливом CO₂ було таким: $V < III < VII < VI < IV$.

Нормальність даних груп підтверджена критерієм Шапіро-Уїлка ($W = 0,965$; $p = 0,159$). Подальший post-hoc аналіз за критерієм Тьюкі виявив різниці між групами тривалості фази II під дією CO₂: між II і V 12,54 хв, $p < 0,001$; II і VI 7,49 хв, $p < 0,001$; II і VII 7,64 хв, $p < 0,001$. Вірогідна різниця між IV і VI групами 7,41 хв, $p < 0,001$ вказує, що комбінування CO₂ із хондроїтином посилювало анальгезуючу дію останнього в період другої фази больової реакції. Це свідчить, що вплив CO₂ значно скоротив фазу II, що вочевидь доводить його знеболювальні властивості.

Реакція на біль після I фази, бали

Також визначали кількість больових реакцій після фази I на формаліновій моделі патології. Під час порівняння середнього значення $\pm SD$ між групами, число реакцій на біль після I фази (бали) в групах V, VI, VII менше ніж у групі II. Аналіз показав значущі відмінності між групами ($F = 36,1$; $p < 0,001$) (табл.). Зменшення чисельності больових реакцій під впливом CO₂ наступне: $V < VI < VII < IV < III$.

Достовірність показників у групах перевірено за допомогою тесту Шапіро-Уїлка ($W = 0,979$; $p = 0,541$). Подальший post-hoc аналіз за критерієм Тьюкі виявив різниці між групами у кількості больових реакцій після фази I під дією CO₂: між II і V — 16,1 бала ($p < 0,001$), між II і VI — 15,0 бала ($p < 0,001$), між II і VII — 13,25 бала ($p < 0,001$). Крім того, зафіксовано різницю в чисельності больових реакцій після фази I між групами III і V, яка становила 14,4 бала ($p < 0,001$). Це може свідчити про те, що CO₂ підсилює анальгезуючу дію диклофенаку в разі їхнього спільного застосування, яке демонструє значне зниження болю за умов додавання CO₂. Різниця між IV і VI склала 11,25 бала ($p < 0,001$), що вказує на покращення анальгезуючої дії хондроїтину за додавання CO₂.

Використання CO₂ значно зменшило кількість больових реакцій після фази I в групах V, VI та VII. Ці результати свідчать про те, що CO₂ може знижувати вироблення медіаторів запалення і таким чином впливати на ноцицепцію, зменшуючи стимуляцію термальних нервів.

Дослідження показало, що комбіноване використання вуглекислого газу (CO₂) з диклофенаком і хондроїтином значно покращує їхні знеболювальні властивості, що підтверджується різницями в балах між групами, які отримували комбіновану терапію.

Обговорення

Ураховуючи одержані дані, можна стверджувати про високоймовірний вплив CO₂ на ноцицептивну систему. Про це свідчить збільшення латентного періоду як больової фази I так і II фази, зменшення тривалості цих фаз та зниження кількості больових реакцій на формаліновій моделі ноцицепції.

Больові нервові закінчення є ключовими молекулярними перетворювачами подразників, які експресують різноманітні іонні канали, такі як члени родини іонних каналів перехідного рецепторного потенціалу (TRP), включно з TRP ванілоїд 1 (TRPV1), TRP меластатин 3 (Transient Receptor Potential (M — melastatin)) (TRPM3), TRP анкірин 1 (TRPA1) та члени потенціалзалежних натрієвих каналів, включно з Nav1.8 і Nav1.7 [13, 14]. У разі виявлення стимулів, таких як хімічні або термічні відчуття, відбувається активація терміналів із вивільненням нейропептидів, включно з пептидними антитілами, пов'язаними з геном кальцитоніну (CGRP) і речовиною P [15].

Показано, що альгогенна дія формаліну обумовлена активацією TRPA1-каналів на поверхні ноцицепторів, які реагують у нормі на холод і стимулюють розвиток запалення, що супроводжується термічною і механічною гіперальгезією. Останнє, спричинене формаліном, призводить як до місцевих, так і до системних змін, у результаті чого виділяються медіатори запалення, зокрема простагландини [16]. Субстанція P і брадикінін бере участь у першій фазі, у той час як гістамін, серотонін, простагландини і брадикінін — у другій.

Попередні повідомлення стверджують, що введення CO₂ з інгібуванням вивільнення пептиду пов'язано з геном кальцитоніну (CGRP), збільшення якого провокує уведення формаліну [17]. Вочевидь CO₂ запобігає зростанню секреції CGRP, яке виникає за хімічної деполяризації, капсаїцином або NO. Інгібуюча дія CO₂ на секрецію CGRP включає зниження внутрішньоклітинного рН й інгібування кальцієвих каналів, оскільки

було показано, що CO₂ блокує типовий фізіологічний ріст внутрішньоклітинного кальцію [18].

Черезшкірне застосування газоподібного CO₂ розглядали для знеболювання в декількох випадках [19–21]. Обґрунтування його анальгезуючих властивостей полягало в тому, що він після застосування збільшував оксигенацію тканин унаслідок судинорозширювального ефекту. Поряд із цим, уважається, що підвищений вміст CO₂ в тканинах спонукає гемоглобін виділяти кисень за допомогою ефекту Бора й таким чином підвищує оксигенацію [22].

Висновки

Результати проведеного дослідження дозволяють зробити такі висновки — використання вуглекислого газу (CO₂) на моделі формалінового запалення у щурів приводить до значного зменшення тривалості больової фази I. Найвиразніше скорочення цієї фази спостерігалось в разі комбінування CO₂ з диклофенаком (група V) та за умов його застосування з хондроїтин сульфатом (група VII). Це свідчить про потенціювання анальгезуючої активності CO₂ за його поєднання з іншими протизапальними/знеболювальними засобами для лікування ОА.

Встановлено, що CO₂ суттєво зменшує тривалість больової фази II на формаліновій моделі. Найвиразніше скорочення тривалості цієї фази спостерігалось в разі застосування CO₂ як у монотерапії, так і в комбінації з диклофенаком (група V) та хондроїтин сульфатом (група VII). Отримані результати свідчать про виражену анальгезуючу дію CO₂ на пізню запальну фазу больової реакції.

Доведено, що CO₂ значно зменшує кількість больових реакцій після фази I на формаліновій моделі у щурів. Найбільше зниження больових реакцій спостерігалось в групах, що отримували CO₂ в комбінації з диклофенаком (група V) та хондроїтин сульфатом (група VII).

Отже, висновки цього експерименту підкреслюють можливість використання вуглекислого газу для зменшення болю та вочевидь можуть стати основою для майбутніх наукових досліджень, зокрема клінічних. Ці результати здатні сприяти розробці персоналізованих комбінованих терапевтичних стратегій для зниження болю в суглобах і запалення. Особливо за наявності протипоказів до застосування базової терапії. Потрібні подальші дослідження для встановлення механізмів, які лежать в основі виявлених зв'язків, й оцінювання потенціалу вуглекислого газу як додаткового елемента для терапевтичної стратегії пацієнтів з ОА.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Saengsiwaritt, W., Ngamtipakon, P., & Udomsinprasert, W. (2023). Vitamin D and autophagy in knee osteoarthritis: A review. *International immunopharmacology*, *123*, 110712. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110712>
2. Latourte, A., Kloppenburg, M., & Richette, P. (2020). Emerging pharmaceutical therapies for osteoarthritis. *Nature reviews. Rheumatology*, *16*(12), 673–688. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00518-6>
3. Yao, X., Sun, K., Yu, S., Luo, J., Guo, J., Lin, J., Wang, G., Guo, Z., Ye, Y., & Guo, F. (2020). Chondrocyte ferroptosis contribute to the progression of osteoarthritis. *Journal of orthopaedic translation*, *27*, 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2020.09.006>
4. Geng, R., Li, J., Yu, C., Zhang, C., Chen, F., Chen, J., Ni, H., Wang, J., Kang, K., Wei, Z., Xu, Y., & Jin, T. (2023). Knee osteoarthritis: Current status and research progress in treatment (Review). *Experimental and therapeutic medicine*, *26*(4), 481. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.12180>
5. Yu, H., Huang, T., Lu, W. W., Tong, L., & Chen, D. (2022). Osteoarthritis Pain. *International journal of molecular sciences*, *23*(9), 4642. <https://doi.org/10.3390/ijms23094642>
6. Quicke, J. G., Conaghan, P. G., Corp, N., & Peat, G. (2022). Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis and cartilage*, *30*(2), 196–206. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.10.003>
7. Lutsenko, R., Moisieieva, N., Sydorenko, A., Ostrovska, H. & Kapustianska, A. (2023) Ways to promote the efficiency of herpetic stomatitis treatment. *Medicni Perspektiv*, *28*(2), 71–76. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283255>
8. Kroupouzou, G., Arora, G., Kassir, M., Galadari, H., Wolina, U., Lotti, T., Grabbe, S., & Goldust, M. (2022). Carboxytherapy in dermatology. *Clinics in dermatology*, *40*(3), 305–309. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.08.020>
9. Amano-Iga, R., Hasegawa, T., Takeda, D., Murakami, A., Yatagai, N., Saito, I., Arimoto, S., Kakei, Y., Sakakibara, A., & Akashi, M. (2021). Local Application of Transcutaneous carbon dioxide paste decreases inflammation and accelerates wound healing. *Cureus*, *13*(11), e19518. <https://doi.org/10.7759/cureus.19518>
10. Yatagai, N., Hasegawa, T., Amano, R., Saito, I., Arimoto, S., Takeda, D., Kakei, Y., & Akashi, M. (2021). Transcutaneous carbon dioxide decreases immunosuppressive factors in squamous cell carcinoma in vivo. *BioMed research international*, *2021*, 5568428. <https://doi.org/10.1155/2021/5568428>
11. Oda, T., Iwakura, T., Fukui, T., Oe, K., Mifune, Y., Hayashi, S., Matsumoto, T., Matsushita, T., Kawamoto, T., Sakai, Y., Aki-sue, T., Kuroda, R., & Niikura, T. (2020). Effects of the duration of transcutaneous CO2 application on the facilitatory effect in rat fracture repair. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*, *25*(5), 886–891. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2019.09.017>
12. Seirafianpour, F., Atefi, N., Amin, N. G., Namazi, M. R., Behrang, E., Shafiei, A., Ghassemi, M., Mozafarpour, S., & Goodarzi, A. (2024). Effectiveness, safety, and patient satisfaction of carboxytherapy as an adjunctive treatment for periorbital hyperpigmentation. *Skin research and technology : official journal of International Society for Bioengineering and the Skin (ISBS) [and] International Society for Digital Imaging of Skin (ISDIS) [and] International Society for Skin Imaging (ISSI)*, *30*(3), e13651. <https://doi.org/10.1111/srt.13651>
13. Bamps, D., Vriens, J., de Hoon, J., & Voets, T. (2021). TRP Channel cooperation for nociception: therapeutic opportunities. annual review of pharmacology and toxicology, *61*, 655–677. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023238>
14. Vincent T. L. (2020). Peripheral pain mechanisms in osteoarthritis. *Pain*, *161* Suppl 1(1), S138–S146. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001923>
15. Stockl, S., Eitner, A., Bauer, R. J., Konig, M., Johnstone, B., & Grassel, S. (2021). Substance P and alpha-calcitonin gene-related peptide differentially affect human osteoarthritic and healthy chondrocytes. *Frontiers in immunology*, *12*, 722884. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722884>
16. Lopez-Cano, M., Fernandez-Duenas, V., Llebaria, A., & Ciruela, F. (2017). Formalin Murine Model of Pain. *Bio-protocol*, *7*(23), e2628. <https://doi.org/10.21769/BioProtoc.2628>
17. Rivers, R. J., & Meiningner, 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>
18. Dumbill, R., Rabcuka, J., Fallon, J., Knight, S., Hunter, J., Voyce, D., Barrett, J., Ellen, M., Weissenbacher, A., Kurniawan, T., Blonski, S., Korczyk, P. M., Ploeg, R., Coussios, C., Friend, P., & Swietach, P. (2024). Impaired O2 unloading from stored blood results in diffusion-limited O2 release at tissues: evidence from human kidneys. *Blood*, *143*(8), 721–733. <https://doi.org/10.1182/blood.2023022385>
19. Iordanishvili, A. K., Soldatova, L. N., & Muzikin, M. I. (2023). Carboxytherapy for the elimination of pain symptoms (or arthralgia) among the elderly persons. *Advances in gerontology*, *36*(2), 251–255. <https://doi.org/10.34922/ae.2023.36.2.014>
20. Lopes Machado, C., Lopes Machado, M., & Lourenço Lopes, L. (2022). Analgesic effect of carboxytherapy for postoperative neuropathic facial pain: a case report. *Cureus*, *14*(6), e26301. <https://doi.org/10.7759/cureus.26301>
21. Ratano, S., Jovanovic, B., & Ouabo, E. C. (2023). Effects of the percutaneous carbon dioxide therapy on post-surgical and post-traumatic hematoma, edema and pain. *Journal of orthopaedic case reports*, *13*(12), 11–17. <https://doi.org/10.13107/jocr.2023.v13.i12.4058>
22. Macura, M., Ban Frangez, H., Cankar, K., Finzgar, M., & Frangez, I. (2020). The effect of transcutaneous application of gaseous CO2 on diabetic chronic wound healing-A double-blind randomized clinical trial. *International wound journal*, *17*(6), 1607–1614. <https://doi.org/10.1111/iwj.13436>

Стаття надійшла до редакції 24.07.2024

STUDY OF THE POTENTIAL ANALGESIC PROPERTIES OF CARBON DIOXIDE FOR THE TREATMENT OF PAIN SYNDROME IN CASE OF OSTEOARTHRITIS

V. V. Shtroblia ¹, R. V. Lutsenko ²

¹ Uzhhorod National University. Ukraine

² Poltava State Medical University. Ukraine

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

✉ Ruslan Lutsenko, MD, Prof.: farmaluru@gmail.com