Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна.
Серія Медицина. 2025. Т. 33. № 1(52). С. 136–156
The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University.
Series Medicine. 2025;33(1(52)):136–156

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

DOI: https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-12
УДК: 616.831-002.3-089+616.831-005+615.832.9.036

Терапевтична гіпотермія в нейропротекції: вплив на нейропластичність при ішемії та травмах головного мозку

Гладких Ф. В.[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7924-4048, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
Лядова Т.І.[2], https://orcid.org/0000-0002-5892-2599, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Матвєєнко М.С.[2], https://orcid.org/0000-0002-0388-138X, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
Васильєв Д.В.[2], https://orcid.org/0000-0002-0376-0051, e-mail: d.v.vasilev@karazin.ua

[1]Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна
[2]Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Terapeutic hypothermia in neuroprotection has an impact on neuroplasticity in brain ischemia and trauma

Hladkykh F.V.[1,2], https://orcid.org/0000-0001-7924-4048, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
Liadova T.I.[2], https://orcid.org/0000-0002-5892-2599, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Matvieienko M.S.[2], https://orcid.org/0000-0002-0388-138X, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
Vasylyev D.V.[2], https://orcid.org/0000-0002-0376-0051, e-mail: d.v.vasilev@karazin.ua

[1]State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
[2]V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

гіпотермія, нейропротекція, черепно-мозкова травма, ішемічний інсульт, головний мозок, нейропластичність, кофеїнол, краніоцеребральна гіпотермія, ексайтотоксичність.

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ променевої патології та паліативної медицини;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Терморегуляція підтримує стабільну температуру тіла, що важливо для нормального функціонування організму. Терапевтична гіпотермія ефективно використовується для нейропротекції при інсультах, черепно-мозкових травмах, підвищеному внутрішньочерепному тиску та інших станах. Охолодження головного мозку зменшує пошкодження клітин, знижує некроз і поліпшує функції мозку. Оптимальний час і тривалість терапії залежать від конкретного стану. Гіпотермія має значний потенціал у комбінації з іншими методами лікування, зокрема фармакологічними стратегіями, для покращення результатів нейропротекції.
Мета роботи – охарактеризувати сучасне уявлення про роль терапевтичної гіпотермії у нейропротекції при черепно-мозкових травмах та ішемічному інсульті.
Матеріали та методи. Підбір публікацій здійснено через бази даних PubMed, Clinical Key, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar за ключовими словами: гіпотермія, нейропротекція, черепно-мозкова травма, ішемічний інсульт тощо. На першому етапі проводився пошук літератури, на другому етапі вивчались резюме статей, а на третьому – повні тексти для визначення відповідності критеріям включення. Критерії включення: актуальність теми, відповідність доказовій медицині та доступ до повнотекстових статей. Огляд підготовлено відповідно до настанови PRISMA.
Результати та їх обговорення. Селективне охолодження головного мозку, застосовуване для нейропротекції, має значний потенціал у зменшенні нейропошкодження при ішемічному інсульті та черепно-мозкових травмах. Метод знижує метаболічну активність нейронів, покращує їх виживання в умовах обмеженого кровопостачання, зменшує пошкодження від оксидативного стресу та нейротоксичності. Використання трансартеріального охолодження дає можливість точково впливати на мозок, що дозволяє ефективно знижувати температуру лише в уражених ділянках, не порушуючи функцію інших органів. Водночас, для оптимізації терапевтичних підходів і визначення найбільш ефективних режимів лікування необхідно провести подальші клінічні дослідження, які підтвердять довгострокові результати і безпеку цього методу.

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

Висновки. Терапевтична гіпотермія, зокрема селективне охолодження головного мозку, знижує метаболічні потреби мозкових клітин, обмежуючи шкоду від ішемії та травм, зменшуючи оксидативний стрес, ексайтотоксичність і запалення. Цей метод ефективно знижує нейропошкодження при ішемічному інсульті, зменшуючи запалення та оксидативний стрес, однак для уточнення оптимальних умов застосування потрібні подальші дослідження. Гіпотермія також може підтримувати нейропластичність при черепно-мозкових травмах, але для оцінки її ефективності необхідні додаткові дослідження.

Для цитування:

Гладких Ф.В., Лядова Т.І., Матвєєнко М.С., Васильєв Д.В. Терапевтична гіпотермія в нейропротекції: вплив на нейропластичність при ішемії та травмах головного мозку. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина.* 2025. Т. 33. № 1(52). С. 136–156. DOI: https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-12

Key words:

hypothermia, neuroprotection, traumatic brain injury, ischemic stroke, brain, neuroplasticity, caffeinol, craniocerebral hypothermia, excitotoxicity.

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

ABSTRACT

Background. Thermoregulation maintains a stable body temperature, which is essential for normal physiological function. Therapeutic hypothermia is effectively used for neuroprotection in stroke, traumatic brain injury, increased intracranial pressure, and other conditions. Brain cooling reduces cellular damage, limits necrosis, and improves brain function. The optimal timing and duration of therapy depend on the specific condition. Hypothermia has significant potential when combined with other treatment methods, particularly pharmacological strategies, to enhance neuroprotection outcomes.
Purpose – to characterize the current understanding of the role of therapeutic hypothermia in neuroprotection in traumatic brain injury and ischemic stroke.
Materials and Methods. The selection of publications was carried out using databases such as PubMed, Clinical Key, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar with keywords including hypothermia, neuroprotection, traumatic brain injury, ischemic stroke, among others. The literature search was conducted in three stages: first, identifying relevant publications; second, reviewing article abstracts; and third, analyzing full-text articles for inclusion criteria. Inclusion criteria comprised topic relevance, adherence to evidence-based medicine, and access to full-text articles. The review was prepared in accordance with PRISMA guidelines.
Results. Selective brain cooling, applied for neuroprotection, holds significant potential in reducing neuronal damage in ischemic stroke and traumatic brain injury. This method decreases neuronal metabolic activity, enhances their survival under restricted blood supply, and reduces damage from oxidative stress and neurotoxicity. The use of transarterial cooling enables targeted brain cooling, effectively lowering temperature in affected regions without impairing the function of other organs. However, further clinical research is necessary to optimize therapeutic approaches and determine the most effective treatment protocols, ensuring long-term efficacy and safety.
Conclusions. Therapeutic hypothermia, particularly selective brain cooling, reduces the metabolic demands of brain cells, mitigating ischemic and traumatic damage by decreasing oxidative stress, excitotoxicity, and inflammation. This method effectively reduces neuronal injury in ischemic stroke by limiting inflammation and oxidative stress; however, further studies are needed to refine optimal treatment conditions. Hypothermia may also support neuroplasticity in traumatic brain injuries, yet additional research is required to evaluate its full effectiveness.

For citation:

Hladkykh FV, Liadova TI, Matvieienko MS, Vasylyev DV. Therapeutic hypothermia in neuroprotection has an impact on neuroplasticity in brain ischemia and trauma. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine.* 2025;33(1(52)):136–156. DOI: https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-52-12

ВСТУП

Терморегуляція є однією із основних складових процесу гомеостазу, що має важливе значення для підтримки стабільного внутрішнього стану організму людини, забезпечуючи умови для його виживання та оптимальної функції клітин. Вона забезпечує правильну взаємодію між різними системами організму і дає змогу адаптуватися до змін зовнішнього середовища.

INTRODUCTION

Thermoregulation is one of the fundamental components of the homeostasis process, playing a crucial role in maintaining the stable internal state of the human body, ensuring conditions for survival and optimal cellular function. It facilitates proper interaction between different systems of the body and enables adaptation to changes in the external environment. The core body temperature

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

Внутрішня температура тіла людини зазвичай тримається в межах 36,5–37,3°C, що є оптимальним рівнем для функціонування основних біологічних процесів. Водночас температура периферійних частин тіла, таких як кінцівки, зазвичай на 2–4°C нижча порівняно з центральними частинами організму, що пов'язано з необхідністю збереження енергії та терморегуляцією через різні механізми кровообігу [1–3].

Лікування гіпотермією є важливим і ефективним методом нейропротекції, який застосовується при лікуванні різноманітних неврологічних захворювань. Серед цих захворювань є інсульт, черепно-мозкова травма (ЧМТ), підвищений внутрішньочерепний тиск, субарахноїдальний крововилив, травми спинного мозку, печінкова енцефалопатія, а також неонатальна перинатальна енцефалопатія. Встановлено, що терапевтична гіпотермія може значно покращити перебіг цих станів, сприяючи зменшенню шкоди, яка завдається клітинам головного мозку внаслідок пошкодження тканин, та для зменшенню некрозу. Наразі, існує значний прогрес у вивченні ефективності цього методу, зокрема через комбінування гіпотермії з іншими підходами до нейропротекції, що дає змогу значно поліпшити результати лікування таких тяжких захворювань. Розвиток цих досліджень дозволяє досягти значного прогресу у розумінні механізмів нейропротекції при гіпотермії [4].

Фізіологічні зміни, які виникають в організмі під час охолодження, залежать від ступеня і тривалості гіпотермії. Процес гіпотермії у людей можна класифікувати на основі зниження температури тіла. Терапевтичне охолодження або випадкове зниження температури тіла нижче 35°C вважається гіпотермією. Це зниження температури може бути поділено на кілька ступенів: легка гіпотермія (35–32°C), помірна (32–22°C), глибока (22–28°C) та надзвичайно глибока (< 8°C). Вже в 1994 році була введена нова підкласифікація: легка гіпотермія (35–32°C), помірна (32–28°C), тяжка (28–20°C) та надзвичайно тяжка (< 20°C) [5]. Однак, через розвиток досліджень та практичних застосувань, у 2009 році [6] була запропонована спрощена класифікація, що включає лише три категорії: легка гіпотермія (35–34°C), помірна (34–30°C) та тяжка (< 30°C). Ця класифікація є зараз основною і використовується в міжнародних медичних стандартах, зокрема Американською кардіологічною асоціацією [7].

Багато дослідників протягом останніх десятиліть намагалися визначити оптимальний час для початку охолодження при різних неврологічних розладах, щоб забезпечити найкращий ефект від терапевтичної гіпотермії. Однією з основних проблем, з якими стикаються медики, є те, що раннє охолодження після травми головного мозку зазвичай дає найкращі результати, але в реальних клінічних умовах це завдання часто виявляється важким для реалізації. Це пояснюється тим, що швидке виявлення і реагування на такі ситуації не завжди можливе через обмеження в часі або доступі до необхідного медичного обладнання, що ускладнює своєчасне застосування цього методу. Відомо, що при ішемічному інсульті [8, 9] виявлено значне зменшення розміру зони ураження, якщо охолодження розпочинається протягом 60–180 хвилин від початку інсульту.

of a human is typically maintained within the range of 36.5–37.3°C, which is the optimal level for the functioning of essential biological processes. At the same time, the temperature of peripheral body parts, such as the limbs, is usually 2–4°C lower than that of central body parts due to the need for energy conservation and thermoregulation through various circulatory mechanisms [1–3].

Hypothermia treatment is a vital and effective neuroprotection method used in the management of various neurological disorders. Among these disorders are stroke, traumatic brain injury (TBI), increased intracranial pressure, subarachnoid hemorrhage, spinal cord injuries, hepatic encephalopathy, and neonatal perinatal encephalopathy. It has been established that therapeutic hypothermia can significantly improve the course of these conditions by reducing damage to brain cells caused by tissue injury and minimizing necrosis. Furthermore, significant progress has been made in studying the effectiveness of this method, particularly by combining hypothermia with other neuroprotection approaches, leading to substantial improvements in treatment outcomes for severe neurological diseases. The development of these studies has facilitated a greater understanding of neuroprotection mechanisms under hypothermia [4].

The physiological changes that occur in the body during cooling depend on the degree and duration of hypothermia. The hypothermic process in humans can be classified based on a reduction in body temperature. Therapeutic cooling or accidental lowering of body temperature below 35°C is considered hypothermia. This temperature reduction can be divided into several stages: mild hypothermia (35–32°C), moderate (32–22°C), deep (22–28°C), and profoundly deep (< 8°C). In 1994, a new subclassification was introduced: mild hypothermia (35–32°C), moderate (32–28°C), severe (28–20°C), and extremely severe (< 20°C) [5]. However, due to advancements in research and practical applications, a simplified classification was proposed in 2009 by [6], which includes only three categories: mild hypothermia (35–34°C), moderate (34–30°C), and severe (< 30°C). This classification is now the primary one and is used in several international medical standards, including those of the American Heart Association [7].

Over the past decades, researchers have sought to determine the optimal time to initiate cooling for various neurological disorders to achieve the best therapeutic hypothermia effect. One of the primary challenges for clinicians is that early cooling after a brain injury typically yields the best outcomes, yet in real clinical settings, its implementation is often difficult. This is due to the fact that the rapid detection and response to such situations are not always possible due to time constraints or limited access to the necessary medical equipment, complicating the timely application of this method. It is known that in ischemic stroke [8, 9], a significant reduction in infarct size is observed if cooling is initiated within 60–180 minutes of stroke onset. This allows for the preservation of a larger number of brain cells and minimizes ischemic consequences. Conversely, in cerebral ischemia, even if hypothermia is initiated 6 hours after ischemia onset, some neuroprotective effect is still

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

Це дозволяє зберегти більшу кількість клітин головного мозку та мінімізувати наслідки ішемії. Натомість, при церебральній ішемії було виявлено, що навіть якщо гіпотермія розпочинається через 6 годин після початку ішемії, також спостерігається деякий нейропротекторний ефект, хоча і з менш вираженим результатом [10–12]. Отже, існує значна варіативність у так званому терапевтичному вікні, що залежить від конкретного типу ушкодження головного мозку, що ставить певні виклики для медичних практик і досліджень [13, 14].

Оптимальна тривалість терапевтичної гіпотермії (ТГ) залишається невизначеною і потребує подальшого дослідження. Встановлено, що ефективність гіпотермії може змінюватися в залежності від тривалості охолодження, хоча конкретні рекомендації щодо цього питання все ще залишаються предметом суперечок. Деякі дослідницькі групи використовували коротші періоди охолодження – від 0,5 до 5 годин, в той час як інші проводили довші терапевтичні процедури, які тривали 12–48 годин. У дослідженнях ішемічного інсульту, де порівнювали різні тривалості терапевтичної гіпотермії, було встановлено, що період охолодження тривалістю 1–3 години є ефективним для покращення результатів, тоді як охолодження тривалістю від 30 хвилин до однієї години не продемонструвало бажаних результатів [15]. У випадку тотальної церебральної ішемії, коли гіпотермія досягала рівня внутрішньоішемічного охолодження (ректальна температура 28–32°C), було показано, що тривале охолодження протягом 4–6 годин повністю запобігає ушкодженню клітин гіпокампу, що є критично важливим для збереження функцій пам'яті та когнітивних здібностей. Однак, якщо період гіпотермії становив лише дві години, захисний ефект був значно менш вираженим, а якщо охолодження тривало одну годину або менше, то жодного захисного ефекту не спостерігалося взагалі [16]. Це ще раз підтверджує важливість не лише часу початку терапії, але й тривалості її проведення для досягнення максимального нейропротекторного ефекту.

Раніше повідомлялося, що тривала терапевтична гіпотермія (ТГ), розпочата через 4–6 годин після ішемії і проведена впродовж 24 годин, може забезпечити стабільну функціональну та гістологічну нейропротекцію, що зберігається до 6 місяців після лікування [17]. Ці результати свідчать про те, що навіть у випадках, коли початок лікування відтерміновано на кілька годин після початку ішемії, тривале охолодження може бути ефективним. Це є важливим відкриттям, оскільки в багатьох клінічних ситуаціях не завжди вдається провести терапевтичну гіпотермію у перші години після початку захворювання або травми. Зокрема, при деяких типах ушкоджень головного мозку терапія може бути розпочата тільки через певний час, і це не знижує ефективність лікування, якщо охолодження проводиться протягом достатньо тривалого часу [11, 12].

Терморегуляторна система людини є складною і включає в себе низку структур і механізмів, які працюють у тісній взаємодії для підтримки постійної температури тіла. До основних складових цієї системи належать терморецептори, аферентні нервові шляхи, інтегративні центри в мозку, еферентні нервові шляхи

observed, albeit with a less pronounced outcome [10–12]. Thus, there is considerable variability in the so-called therapeutic window, depending on the specific type of brain injury, which presents challenges for medical practice and research [13, 14].

The optimal duration of therapeutic hypothermia (TH) remains uncertain and requires further investigation. It has been established that the effectiveness of hypothermia varies depending on the duration of cooling, although specific recommendations on this issue remain a subject of debate. Some research groups have employed shorter cooling periods–ranging from 0.5 to 5 hours – whereas others have conducted longer therapeutic procedures lasting 12–48 hours. Studies on ischemic stroke comparing different durations of therapeutic hypothermia have shown that a cooling period of 1–3 hours is effective in improving outcomes, while cooling for 30 minutes to 1 hour has not demonstrated the desired results [15]. In the case of total cerebral ischemia, where hypothermia achieved intra-ischemic cooling levels (rectal temperature 28–32°C), prolonged cooling for 4–6 hours completely prevented hippocampal cell damage, which is critically important for memory function and cognitive abilities. However, if the hypothermia duration was only 2 hours, the protective effect was significantly less pronounced, and if cooling lasted 1 hour or less, no protective effect was observed at all [16]. This once again confirms the importance of not only the timing of therapy initiation but also the duration of its administration to achieve maximal neuroprotective effects.

Previous reports indicated that prolonged therapeutic hypothermia (TH), initiated 4–6 hours after ischemia and maintained for 24 hours, could provide stable functional and histological neuroprotection, lasting up to 6 months after treatment [17]. These findings suggest that even in cases where treatment is delayed by several hours after ischemia onset, prolonged cooling may still be effective. This is a significant discovery, as in many clinical situations, it is not always possible to apply therapeutic hypothermia within the first few hours after disease onset or trauma. Specifically, in certain types of brain injuries, therapy may only begin after a delay, and this does not reduce treatment efficacy as long as cooling is maintained for a sufficiently long period [11, 12].

The human thermoregulatory system is complex and consists of several structures and mechanisms that work in close interaction to maintain a stable body temperature. The main components of this system include thermoreceptors, afferent neural pathways, integrative centers in the brain, efferent neural pathways, and effector organs, such as skeletal muscles, blood vessels, and adipose tissue [18]. These organs and tissues may undergo inactivation or modulation during therapeutic hypothermia, which can significantly alter the effectiveness of this treatment. Theoretically, any changes at these structural levels may affect compensatory responses of the body and lead to the development of tolerance to hypothermia. It is essential to understand that the body's adaptation to temperature reduction may influence its ability to respond effectively to future cooling episodes, potentially impacting therapy outcomes both positively and negatively.

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

та ефекторні органи, серед яких є скелетні м'язи, кровоносні судини та жирова тканина [18]. Ці органи і тканини можуть бути піддані інактивації або модуляції під час проведення терапевтичної гіпотермії, що може значно змінювати ефективність цього лікування. Теоретично, будь-які зміни на рівні цих структур можуть впливати на компенсаторні реакції організму та призвести до розвитку толерантності до гіпотермії. Важливим є розуміння того, що адаптація організму до зниження температури може змінювати його здатність ефективно реагувати на майбутні епізоди охолодження. Це може мати як позитивний, так і негативний вплив на результат терапії.

З урахуванням складності регуляції температури тіла на різних рівнях терморегуляторної системи, були розроблені фармакологічні підходи, що впливають на різні етапи цього процесу. Використання таких підходів дозволило значно вдосконалити методи індукції гіпотермії, забезпечивши можливість точного регулювання температури тіла та її підтримання на оптимальному рівні для досягнення нейропротекторного ефекту [19]. Ці фармакологічні стратегії також сприяють розвитку нових методів лікування, що поєднують терапевтичну гіпотермію з іншими підходами до нейропротекції, відкриваючи нові можливості для лікування пацієнтів з тяжкими неврологічними захворюваннями.

Мета роботи – охарактеризувати сучасне уявлення про роль терапевтичної гіпотермії у нейропротекції при черепно-мозкових травмах та ішемічному інсульті за даними відкритих джерел інформації.

Given the complexity of temperature regulation at various levels of the thermoregulatory system, pharmacological approaches have been developed to influence different stages of this process. The use of such approaches has significantly improved hypothermia induction methods, enabling precise temperature control and maintenance at an optimal level for achieving neuroprotective effects [19]. These pharmacological strategies also contribute to the development of new treatment methods that combine therapeutic hypothermia with other neuroprotection approaches, opening new possibilities for treating patients with severe neurological disorders.

Objective – of the study to characterize the current understanding of the role of therapeutic hypothermia in neuroprotection in traumatic brain injury and ischemic stroke based on open-source data.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), Clinical Key Elsevier (https://www.clinicalkey.com), Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/), eBook Business Collection (https://www.ebsco.com/) та Google Scholar (https://scholar.google.com/), у яких висвітлювались відомості про роль терапевтичної гіпотермії у нейропротекції при черепно-мозкових травмах та ішемічному інсульті. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: гіпотермія, нейропротекція, черепно-мозкова травма, ішемічний інсульт, головний мозок, нейропластичність, кофеїнол, краніоцеребральна гіпотермія, ексайтотоксичність. На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списка літератури та релевантність досліджень. Критеріями включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були такі: 1) висвітлення сучасних відомостей щодо терапевтичної гіпотермії при черепно-мозкових травмах та ішемічному інсульті; 2) відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини; 3) відкритий доступ до повнотекстової статті. Огляд підготовлено у відповідності до ключових засад настанови PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [20].

MATERIALS AND METHODS

The selection of publications was performed using the databases PubMed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), Clinical Key Elsevier (https://www.clinicalkey.com), Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com/), eBook Business Collection (https://www.ebsco.com/), and Google Scholar (https://scholar.google.com/), which provided information on the role of therapeutic hypothermia in neuroprotection for traumatic brain injuries and ischemic stroke.

The first stage involved searching for literature sources using keywords: hypothermia, neuroprotection, traumatic brain injury, ischemic stroke, brain, neuroplasticity, caffeinol, craniocerebral hypothermia, excitotoxicity. The second stage involved reviewing article abstracts and excluding publications that did not meet the study criteria. In the third stage, full texts of selected articles were examined for inclusion criteria and research relevance.

The inclusion criteria for publications subjected to content analysis were: 1) coverage of current knowledge on therapeutic hypothermia in traumatic brain injuries and ischemic stroke; 2) alignment with the principles of evidence-based medicine; 3) open access to full-text articles. The review was conducted in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines [20].

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Патофізіологічні механізми нейропротекторної дії гіпотермії

Селективне охолодження мозку, також відоме як краніоцеребральна гіпотермія, є новим і перспективним терапевтичним підходом, що полягає в охолодженні лише головного мозку або голови, уникаючи при цьому несприятливих системних ефектів, які можуть виникнути внаслідок охолодження всього тіла. Такий підхід дозволяє зосередити терапевтичний ефект на мозку, мінімізуючи ризики для інших органів і систем організму, що є важливим аспектом при лікуванні тяжких неврологічних станів [21]. Оскільки раніше було повідомлено, що нейропротекція, спричинена гіпотермією, залежить від зниження температури саме мозку, а не загального охолодження тіла, це робить селективне охолодження мозку ще більш привабливим підходом для лікування [22]. Такий метод дозволяє уникнути потенційно небажаних ефектів, таких як порушення роботи серцево-судинної системи, які можуть виникати при системному охолодженні всього тіла, і водночас забезпечити необхідний нейропротекторний ефект [23].

На сьогодні існує кілька методів селективного охолодження головного мозку, розроблених для нейропротекції. Серед них можна виділити розміщення охолоджувальної спіралі під скроневим м'язом [24], трансвентрикулярне охолодження [25] та інші підходи. Однак одним з найбільш перспективних і широко обговорюваних методів є трансартеріальне охолодження мозку, яке полягає у перфузії холодного розчину через іпсилатеральну сонну артерію. Цей метод дозволяє досягти селективної гіпотермії головного мозку і має значний потенціал для використання в клінічних умовах [14, 21, 23]. Трансартеріальне охолодження є не тільки ефективним, але й практичним, оскільки його можна виконати ендоваскулярно. Це важливо, оскільки ендоваскулярна терапія вже широко використовується в сучасній клінічній практиці для лікування гострого ішемічного інсульту, що дозволяє впровадити нову методику без необхідності значних змін у медичних процедурах.

Додатково цей метод має значну перевагу в порівнянні з іншими підходами, оскільки він може забезпечити нейропротекцію при значно меншій тривалості охолодження і зниженні температури головного мозку лише на 2–3°C, що є достатнім для досягнення бажаного терапевтичного ефекту [21]. Це робить трансартеріальне охолодження головного мозку особливо перспективним варіантом для пацієнтів, яким необхідне швидке і ефективне лікування в умовах клінічної практики, де час є критичним фактором для успішного результату.

Незважаючи на те, що механізми гіпотермічної нейропротекції все ще перебувають на етапі активних досліджень, нині вважається, що основними її механізмами є зниження метаболізму нервових клітин, що зменшує утворення вільних радикалів, зменшення запальних змін, а також пригнічення ексайтотоксичності та апоптозу [26]. Це дозволяє зберегти функції клітин головного мозку в умовах порушення кровообігу, таких як ішемія, і підвищити їх стійкість до

RESULTS AND DISCUSSION

Pathophysiological mechanisms of the neuroprotective effect of hypothermia

Selective brain cooling, also known as craniocerebral hypothermia, is an innovative and promising therapeutic approach that involves cooling only the brain or head while avoiding the adverse systemic effects that may arise from whole-body cooling. This method allows the therapeutic effect to be concentrated on the brain while minimizing risks to other organs and systems, which is a crucial aspect in the treatment of severe neurological conditions [21]. It has been previously reported that hypothermia-induced neuroprotection depends on lowering brain temperature rather than overall body cooling, making selective brain cooling an even more attractive treatment approach [22]. This method avoids potentially undesirable effects, such as cardiovascular dysfunction, which can occur with systemic whole-body cooling, while still providing the necessary neuroprotective effect [23].

Several methods of selective brain cooling have been developed for neuroprotection. These include the placement of a cooling coil under the temporal muscle [24], transventricular cooling [25], and other approaches. However, one of the most promising and widely discussed methods is transarterial brain cooling, which involves perfusion of a cold solution through the ipsilateral carotid artery. This method enables selective brain hypothermia and has significant potential for clinical application [14, 21, 23]. Transarterial cooling is not only effective but also practical, as it can be performed endovascularly. This is particularly important since endovascular therapy is already widely used in modern clinical practice for the treatment of acute ischemic stroke, allowing the introduction of this new technique without significant modifications to existing medical procedures.

Additionally, this method offers a considerable advantage over other approaches because it can provide neuroprotection with a significantly shorter cooling duration and a reduction in brain temperature by only 2–3°C, which is sufficient to achieve the desired t herapeutic effect [21]. This makes transarterial brain cooling a particularly promising option for patients requiring rapid and effective treatment in clinical practice, where time is a critical factor for a successful outcome.

Although the mechanisms of hypothermic neuroprotection are still being actively investigated, it is currently believed that the primary mechanisms include reducing neuronal metabolism, which decreases free radical production, reducing inflammatory changes, and suppressing excitotoxicity and apoptosis [26]. This helps preserve brain cell function under conditions of circulatory impairment, such as ischemia, and enhances their resilience to various pathological factors that cause neuronal damage.

For a long time, it was believed that therapeutic hypothermia acts primarily through temperature-dependent metabolic reduction. This leads to decreased oxygen and glucose demand in brain cells, thereby reducing the damage caused by ischemic injury [27]. The amount of adenosine triphosphate (ATP) required

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

різних патологічних факторів, що спричиняють нервове ушкодження.

Тривалий час вважалося, що терапевтична гіпотермія діє переважно завдяки температурно-залежному зниженню метаболізму. Це призводить до зменшення потреби в кисні та глюкозі в мозкових клітинах, що, в свою чергу, допомагає знизити шкоду від ішемічного ушкодження [27]. Кількість аденозинтрифосфату (АТФ), необхідна для нормального функціонування нейронів, прямо залежить від швидкості метаболічних процесів у мозку. Під час ішемії клітини головного мозку зазнають загибелі через дисбаланс між постачанням АТФ та його потребою, оскільки окисне фосфорилювання порушується за умов кисневої недостатності, що є характерним для гіпоксії. Відомо, що при гіпотермії зниження температури мозку на кожен градус Цельсія (від 37 до 27°C) зменшує споживання кисню мозковими тканинами на 6–7% [28]. Це свідчить про те, що гіпотермія може значно знизити метаболічні потреби мозкових тканин, і таким чином обмежити шкоду від ішемії.

Завдяки цьому зниженню потреби в кисні і зменшенню споживання АТФ, гіпотермія може запобігти розвитку ішемії або зменшити її тяжкість під час епізодів порушення чи повної відсутності кровотоку в головному мозку. Це дозволяє зберігати життєздатність мозкових клітин, навіть коли постачання кисню і поживних речовин є обмеженим [26, 29]. Таким чином, гіпотермія виступає як ефективний метод нейропротекції, який дозволяє запобігти або мінімізувати пошкодження мозкових клітин під час гострих ішемічних подій, таких як інсульт чи черепно-мозкові травми, знижуючи потребу в кисні та енергетичних ресурсах на клітинному рівні.

Не менш важливим чинником пошкодження тканин головного мозку є оксидативний стрес, оскільки він сприяє підвищенню продукції токсичних окиснювальних продуктів, таких як активні форми кисню (АФК) та активні форми азоту, а також знижує ефективність внутрішньоклітинних механізмів нейтралізації цих форм кисню. АФК, зокрема, є дуже реактивними молекулами, які можуть спричинити серйозні пошкодження клітинних структур, включаючи мембрани, білки та генетичний матеріал. Існує багато факторів, що сприяють генерації АФК, серед яких порушення в роботі дихального ланцюга мітохондрій, активація ферментів, що стимулюють окиснювальні реакції (наприклад, ксантиноксидаза, НАДФН-оксидаза), а також циркуляція окисно-відновних агентів, таких як вільне залізо [30]. Кумулятивний ефект цих процесів призводить до серйозного пошкодження клітин головного мозку, оскільки токсичні молекули, зокрема пероксиди, можуть руйнувати білки, ліпіди та навіть РНК/ДНК, що погіршує функціонування нейронів та сприяє розвитку нейродегенеративних захворювань.

Терапевтична гіпотермія (ТГ) виявляє значний захисний ефект, знижуючи окиснювальне пошкодження головного мозку. Це досягається шляхом гальмування різноманітних окиснювальних процесів, зокрема активації окиснювальних ферментів, таких як ксантиноксидаза, та зниження продукції АФК, що підтверджено численними клінічними дослідженнями [31]. ТГ також посилює антиоксидантний захист організму, що є важливим фактором для збереження

for normal neuronal function is directly dependent on the metabolic rate in the brain. During ischemia, brain cells die due to an imbalance between ATP supply and demand, as oxidative phosphorylation is disrupted under conditions of oxygen deprivation, characteristic of hypoxia. It is known that for every one-degree Celsius decrease in brain temperature (from 37°C to 27°C), oxygen consumption by brain tissues is reduced by 6–7% [28]. This indicates that hypothermia can significantly reduce the metabolic demands of brain tissues, thereby limiting ischemic damage.

By reducing oxygen demand and ATP consumption, hypothermia can prevent ischemia or lessen its severity during episodes of impaired or complete cessation of cerebral blood flow. This helps preserve the viability of brain cells even when oxygen and nutrient supply is limited [26, 29]. Thus, hypothermia serves as an effective neuroprotection method, preventing or minimizing neuronal damage during acute ischemic events such as stroke or traumatic brain injuries by reducing oxygen and energy demands at the cellular level.

Another critical factor contributing to brain tissue damage is oxidative stress, as it increases the production of toxic oxidative products such as reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) while reducing the efficiency of intracellular mechanisms that neutralize these oxygen radicals. ROS, in particular, are highly reactive molecules capable of causing severe damage to cellular structures, including membranes, proteins, and genetic material. Numerous factors contribute to ROS generation, including mitochondrial respiratory chain dysfunction, activation of oxidative enzymes (such as xanthine oxidase and NADPH oxidase), and the circulation of redox-active agents such as free iron [30]. The cumulative effect of these processes leads to significant brain cell damage, as toxic molecules, including peroxides, can degrade proteins, lipids, and even RNA/DNA, impairing neuronal function and contributing to neurodegenerative diseases.

Therapeutic hypothermia (TH) exhibits a significant protective effect by reducing oxidative brain damage. This is achieved by inhibiting various oxidative processes, particularly the activation of oxidative enzymes such as xanthine oxidase, and decreasing ROS production, as confirmed by numerous clinical studies [31]. TH also enhances the body's antioxidant defense, which is crucial for preserving neuronal function under stress conditions. This has been demonstrated in multiple clinical studies involving patients with different central nervous system injuries, including stroke and traumatic brain injury [26, 32, 33].

One important aspect of therapeutic hypothermia is its ability to reduce endogenous antioxidant consumption, allowing the body to combat oxidative stress more effectively. This creates favorable conditions for better brain cell recovery following ischemic or traumatic injury. The reduced antioxidant consumption in TH ensures that these molecules remain available to neutralize free radicals generated during oxidative processes [27]. Additionally, TH can inhibit the activity of superoxide dismutase, a key enzyme involved in converting superoxide radicals into less toxic molecules, thereby reducing hydrogen peroxide and hydroxyl radical levels and minimizing oxidative cellular damage [1, 32, 33].

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

нейронної функції в умовах стресу. Це було продемонстровано в клінічних дослідженнях, які включали пацієнтів з різними ураженнями центральної нервової системи, таких як інсульт і черепно-мозкові травми [26, 32, 33].

Одним з важливих аспектів терапевтичної гіпотермії є те, що вона знижує споживання ендогенних антиоксидантів, що дозволяє організму ефективніше боротися з окиснювальним стресом. Це створює умови для кращого відновлення клітин головного мозку після ішемічного чи травматичного пошкодження. Зниження споживання антиоксидантів в умовах ТГ сприяє тому, що ці молекули залишаються доступними для нейтралізації вільних радикалів, що виникають в результаті окиснювальних процесів [27]. Крім того, ТГ може блокувати активність супероксиддисмутази – важливого ферменту, що бере участь у перетворенні супероксидних радикалів на менш токсичні молекули, що знижує рівень пероксиду водню та гідроксильних радикалів, тим самим зменшуючи оксидативне пошкодження клітин [1, 32, 33].

Отже, механізми нейропротекції, що забезпечуються терапевтичною гіпотермією, полягають у зниженні оксидативного стресу та активації захисних антиоксидантних механізмів, це дозволяє ефективно зберігати структуру та функцію клітин головного мозку в умовах ішемії та травми.

Варто відзначити, що при ішемічних пошкодженнях головного мозку відбувається каскад біохімічних реакцій, які можуть призвести до підвищення рівня позаклітинного глутамату, що в свою чергу підвищує чутливість нейронів до активації NMDA-рецепторів. Це призводить до подальшого нервового пошкодження і загибелі нейронів [32]. Оскільки активація NMDA-рецепторів є основним механізмом ексайтотоксичності, що часто спостерігається під час ішемії, важливо контролювати рівень збуджуючих нейромедіаторів. Терапевтична гіпотермія має здатність знижувати рівень таких нейромедіаторів як дофамін і глутамат, що допомагає зменшити гіперзбудливість нервової системи та попередити подальше пошкодження клітин головного мозку. Це відбувається тому, що зниження температури обмежує вивільнення цих нейромедіаторів і знижує їх здатність до активації рецепторів [32].

Гліцин є важливим для активації NMDA-рецепторів, і його підвищення призводить до активації цих рецепторів, що в свою чергу посилює токсичний вплив глутамату. Однак, ТГ знижує рівень гліцину в мозку, що перешкоджає надмірному активаційному впливу глутамату на NMDA-рецептори, зменшуючи таким чином ризик ексайтотоксичності [32, 33]. Це є важливим механізмом нейропротекції, оскільки блокування надмірної активації NMDA-рецепторів знижує пошкодження клітин головного мозку, спричинене збуджувальними нейромедіаторами.

Крім того, гіпотермія знижує споживання глюкози в мозку, що дозволяє зберігати енергетичні запаси клітин, зокрема АТФ. Це важливо під час ішемії, оскільки обмеження постачання кисню і глюкози до тканин головного мозку викликає порушення енергетичного метаболізму. Зниження споживання глюкози дозволяє уповільнити ферментативні процеси, що

Thus, the neuroprotective mechanisms provided by therapeutic hypothermia involve reducing oxidative stress and activating protective antioxidant mechanisms, effectively preserving brain cell structure and function under ischemic and traumatic conditions.

It is important to note that ischemic brain injuries trigger a cascade of biochemical reactions that can lead to increased extracellular glutamate levels, which, in turn, heightens neuronal sensitivity to NMDA receptor activation. This leads to further neuronal damage and cell death [32]. Since NMDA receptor activation is a primary mechanism of excitotoxicity commonly observed during ischemia, controlling excitatory neurotransmitter levels is essential. Therapeutic hypothermia (TH) has the ability to lower the levels of excitatory neurotransmitters such as dopamine and glutamate, helping to reduce neuronal hyperexcitability and prevent further brain cell damage. This occurs because reduced temperature limits neurotransmitter release and decreases their ability to activate receptors [32].

Glycine plays a crucial role in NMDA receptor activation, and its elevation enhances glutamate-induced excitotoxicity. However, therapeutic hypothermia reduces glycine levels in the brain, preventing excessive activation of NMDA receptors and thereby lowering the risk of excitotoxicity [32, 33]. This is an important neuroprotective mechanism, as blocking excessive NMDA receptor activation reduces brain cell damage caused by excitatory neurotransmitters.

Furthermore, hypothermia reduces glucose consumption in the brain, allowing cells to preserve their energy reserves, particularly ATP. This is crucial during ischemia, as restricted oxygen and glucose supply to brain tissues disrupts energy metabolism. Lower glucose consumption slows enzymatic processes, thereby reducing energy demand and helping to maintain cellular viability [33].

Studies have shown that therapeutic hypothermia can prevent apoptosis in the early stages of ischemic injury. This occurs by reducing the activity of caspases – proteins that play a key role in apoptosis. TH also increases levels of the anti-apoptotic protein Bcl-2, which helps maintain mitochondrial integrity and prevent its disruption, one of the primary causes of cell death under ischemic conditions [1, 32, 33]. Thus, TH functions not only as a protective mechanism against excitotoxicity and oxidative stress but also as a powerful method for preventing apoptosis, ultimately preserving neuronal function in brain injury conditions.

A summary of the key mechanisms of the neuroprotective effects of therapeutic hypothermia is presented in Figure 1.

Moreover, hypothermia plays a crucial role in modulating inflammatory factors, enabling a reduction in the body's inflammatory response. In acute traumatic brain injury, activation of the complement system stimulates neutrophil activation pathways, leading to increased levels of pro-inflammatory cytokines such as IL-1β, IL-6, IL-18, and TNF, which, in turn, exacerbate neuronal damage [34, 35]. Studies have shown that hypothermia can lower pro-inflammatory cytokine levels while simultaneously promoting the production of anti-inflammatory cytokines such as IL-10, which contributes

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

в свою чергу зменшує потребу в енергетичних ресурсах і допомагає зберегти життєдіяльність клітин [33].

Дослідження показали, що терапевтична гіпотермія здатна запобігати апоптозу на ранніх етапах ішемічного пошкодження. Це відбувається через зниження активності каспаз – білків, які відіграють ключову роль у процесі апоптозу. ТГ також підвищує рівень антиапоптозного білка Bcl-2, що допомагає зберігати цілісність мітохондрій та запобігати їх порушенню, що є однією з основних причин клітинної загибелі в умовах ішемії [1, 32, 33]. Тому ТГ виступає не лише як захисний механізм від ексайтотоксичності та окиснювального стресу, але й як потужний метод запобігання апоптозу, що дозволяє зберегти нейронну функцію в умовах пошкодження головного мозку.

Узагальнене уявлення про ключові механізми нейропротекторної дії терапевтичної гіпотермії наведено на рис. 1.

to the suppression of the inflammatory response [36]. However, anti-inflammatory cytokines such as IL-10 may also be reduced due to the effects of hypothermia, indicating the complexity of its role in regulating inflammatory processes [37]. This suggests that hypothermia plays a multifaceted role in inflammation modulation aimed at protecting neurons; however, these processes require further investigation [8].

Рис. 1. Механізми нейропротекторної дії ТГ (адаптовано за Urits I. [1])
Fig. 1. Mechanisms of the neuroprotective effects of therapeutic hypothermia (adapted from Urits I. [1])

Крім того, гіпотермія відіграє важливу роль у модуляції факторів запалення, що дозволяє зменшити запальну відповідь організму. При гострій травмі головного мозку активація комплементної системи стимулює шляхи активації нейтрофілів, що призводить до підвищення рівнів прозапальних цитокінів, таких як IL-1β, IL-6, IL-18 і TNF, що в свою чергу посилює пошкодження нейронів [34, 35]. Дослідження показали, що гіпотермія здатна знижувати рівень прозапальних цитокінів і водночас стимулювати вироблення протизапальних цитокінів, таких як IL-10, що сприяє гальмуванню запальної відповіді [36]. Однак протизапальні цитокіни, такі як IL-10, можуть також бути знижені внаслідок впливу гіпотермії, що вказує на складність її дії у регуляції запальних процесів [37]. Це свідчить про те, що гіпотермія може мати складну роль у модуляції запалення, націлену на захист нейронів, однак ці процеси потребують подальшого вивчення [8].

Окрім того, гіпотермія забезпечує значну нейропротекцію, зменшуючи ексайтотоксичність, яка є важливим фактором у патогенезі нейронних пошкоджень. Накопичення ексайтотоксичних амінокислот, таких як

In addition, hypothermia provides significant neuroprotection by reducing excitotoxicity, a critical factor in the pathogenesis of neuronal injury. The accumulation of excitotoxic amino acids such as glutamate plays a key role in the development of ischemic injury, as excessive glutamate release activates NMDA and AMPA (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) receptors, leading to excessive calcium influx into cells and triggering calcium-mediated cascades that result in neuronal death [38, 39]. Hypothermia reduces glutamate release by downregulating AMPA receptors, thereby limiting calcium influx into cells and facilitating the activation of the human glial glutamate transporter (hGLT-1), which efficiently transports glutamate from the extracellular space back into cells, thus reducing excitotoxicity levels [8].

Through this mechanism, hypothermia helps prevent neuronal damage resulting from neurotransmission disturbances and provides brain protection during i schemic events.

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

глутамат, має ключове значення у розвитку ішемічного ушкодження, оскільки глутамат, вивільняючись в надмірній кількості, активує рецептори NMDA і аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазол-пропінової кислоти (AMPA), що спричиняє надмірний приплив кальцію в клітини та запуск кальцієвих каскадів, які призводять до загибелі нейронів [38, 39]. Гіпотермія здатна зменшити вивільнення глутамату через понижувальну регуляцію AMPA-рецепторів, що обмежує кальцієвий потік у клітини та сприяє активації людського гліального транспортера глутамату (hGLT-1), який ефективно транспортує глутамат з позаклітинного простору назад у клітини, тим самим знижуючи рівень ексайтотоксичності [8].

Завдяки такому механізму гіпотермія допомагає запобігти нейронним ушкодженням, що виникають у результаті порушення нейротрансмісії, і забезпечує захист головного мозку під час ішемічних подій.

Роль терапевтичної гіпотермії в нейропротекції при ішемічному інсульті

Ішемічний інсульт є однією з головних причин смерті та інвалідності в усьому світі, і статистика вказує на зростання рівня цього захворювання. Це серйозне захворювання виникає, коли кровообіг до певної ділянки головного мозку порушується через закупорку або зменшення потоку крові, що призводить до відсутності постачання кисню та поживних речовин. Внаслідок цього клітини головного мозку гинуть через кисневе голодування і порушення метаболічних процесів. Сьогодні єдиним методом, схваленим Управлінням з харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для лікування гострого ішемічного інсульту, є тромболітичне лікування за допомогою рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (Т-АП). Цей метод спрямований на розчинення тромбу, що блокує кровообіг в мозку, і відновлення нормального кровопостачання в ураженій ділянці.

Однак, незважаючи на наявність цього лікування, його застосування є обмеженим через часові рамки та протипоказання до використання, що робить необхідним пошук інших терапевтичних стратегій для зменшення ішемічних ушкоджень. Останні дослідження показали, що поєднання різноманітних нейропротекторних стратегій, таких як терапевтична гіпотермія, може стати перспективним доповненням до традиційного лікування ішемічного інсульту. Гіпотермія, знижуючи температуру тіла, має здатність зменшувати метаболічну активність клітин головного мозку, що сприяє зменшенню потреби в кисні і захищає клітини від подальшого пошкодження. Вона широко досліджується для полегшення ішемічного ураження, що виникає також внаслідок зупинки серця, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії або ураження спинного мозку [40].

Цей підхід дозволяє значно покращити результати лікування при таких станах, знижуючи ризик розвитку тяжких наслідків для пацієнтів. Терапевтична гіпотермія сприяє зниженню рівня нейропошкодження, модуляції запальних процесів і покращенню клітинного відновлення, що робить її важливим інструментом у боротьбі з ішемічними пошкодженнями головного мозку та інших органів.

The role of therapeutic hypothermia in neuroprotection in ischemic stroke

Ischemic stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide, with statistics indicating an increasing incidence. This severe condition occurs when blood flow to a specific area of the brain is disrupted due to an obstruction or reduction in blood supply, leading to oxygen and nutrient deprivation. As a result, brain cells die due to hypoxia and metabolic dysfunction. Currently, the only treatment for acute ischemic stroke approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) is thrombolytic therapy using recombinant tissue plasminogen activator (tPA). This method aims to dissolve the clot obstructing cerebral blood flow and restore normal circulation in the affected area.

However, despite the availability of this treatment, its application is limited by time constraints and contraindications, necessitating the exploration of alternative therapeutic strategies to mitigate ischemic damage. Recent studies have shown that combining various neuroprotective strategies, such as therapeutic hypothermia, may serve as a promising adjunct to conventional ischemic stroke treatment. By lowering body temperature, hypothermia can reduce the metabolic activity of brain cells, thereby decreasing oxygen demand and protecting neurons from further damage. It is extensively studied for mitigating ischemic damage occurring as a result of cardiac arrest, hypoxic-ischemic encephalopathy, or spinal cord injury [40].

This approach significantly improves treatment outcomes by reducing the risk of severe complications for patients. Therapeutic hypothermia contributes to reducing neuronal injury, modulating inflammatory processes, and enhancing cellular recovery, making it a crucial tool in combating ischemic damage in the brain and other organs.

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

Таблиця 1. Оцінка клінічної ефективності нейропротекторного лікування в поєднанні з терапевтичною гіпотермією при ішемічному інсульті (адаптовано за Zhang Z. [40])
Table 1. Clinical Evaluation of Neuroprotective Treatment Combined with Therapeutic Hypothermia in Ischemic Stroke (adapted from Zhang Z. [40])

Тип ішемії ГМ Type of Ischemia	Температура (°C) Temperature (°C)	Комбіноване лікування Combined Treatment	Мета дослідження Study Objective	Оцінка Evaluation	Посилання Reference
Транзиторна Transient	33	Т-АП / tPA	Посилений ефект Enhanced effect	Немає / No	[Hemmen TM,]
Транзиторна Transient	32–34	Т-АП / tPA	Посилений ефект Enhanced effect	Немає / No	[Bi M,]
Транзиторна Transient	<35,5	Т-АП / tPA	Можливий/кращий результат Possible / Better Outcome	Так / Yes	[Piironen K,]
Транзиторна Transient	34,5	Т-АП / tPA	Зменшити побічну дію Т-АП Reduce tPA side effects	Так / Yes	[Hong JM,]
Транзиторна Transient	зменшення 2 у мозку	Т-АП / tPA	Можливо і безпечно Possible and safe	Так / Yes	[Chen J,]
Транзиторна Transient	33–35	Кофеїнол + Т-АП Caffeinol + tPA	Можливо / Possible	Так / Yes	[Martin-Schild S]
Постійна Permanent	35	Декомпресійна краніектомія Decompressive craniectomy	Посилений ефект Enhanced effect	Так / Yes	[Els T,]

Примітка: Т-АП – тканинний активатор плазміногену.
Note: tPA – tissue plasminogen activator.

У багатоцентровому дослідженні [41] було вивчено використання ендоваскулярного охолоджуючого пристрою в поєднанні з введенням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (Т-АП) у пацієнтів з гострим інсультом. Пацієнтів лікували в період з 0 до 6 годин після початку симптомів, а потім проводили ендоваскулярне охолодження до 33°C протягом 24 годин. Це лікування добре переносилося пацієнтами, хоча було зафіксовано підвищення частоти пневмонії серед учасників дослідження [14, 25].

Іншим перспективним підходом є поєднання низьких доз кофеїну та етанолу, відомих як кофеїнол, який може ефективно зменшити пошкодження мозку при моделях фокальної церебральної ішемії. Це відбувається через стимуляцію шляхів трансдукції, опосередкованих аденозином, що пригнічують рецептори гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) і NMDA [42]. Нейропротекторну дію кофеїнолу можна посилити, комбінуючи його з гіпотермією (35°C) на моделях транзиторної оклюзії середньої мозкової артерії [43]. Важливо зазначити, що ефективність цієї терапії значно залежить від точно визначеного терапевтичного вікна, оскільки щоденне введення кофеїнолу протягом двох тижнів до початку ішемічного інсульту може усунути його нейропротекторну дію [44].

Ці стратегії демонструють потенціал для покращення результатів лікування ішемічного інсульту, але також підкреслюють важливість правильно підібраного терапевтичного вікна та можливих побічних ефектів, таких як збільшення частоти пневмонії в деяких випадках.

Порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) після гострих інсультів справді має значний вплив на розвиток подальших ушкоджень головного мозку, таких як набряк та крововиливи. Це порушення виникає через зміни в білках щільних з'єднань, транспортних білках, клітинах ендотелію, астроцитах

A multicenter study by [41] investigated the use of an endovascular cooling device combined with recombinant tissue plasminogen activator (tPA) administration in patients with acute stroke. Patients were treated within 0 to 6 hours after symptom onset, followed by endovascular cooling to 33°C for 24 hours. The treatment was well tolerated, though an increased incidence of pneumonia was reported among study participants [14, 25].

Another promising approach involves the combination of low doses of caffeine and ethanol, known as caffeinol, which may effectively reduce brain damage in models of focal cerebral ischemia. This occurs through the stimulation of adenosine-mediated transduction pathways that inhibit gamma-aminobutyric acid (GABA) and NMDA receptors [42]. The neuroprotective effect of caffeinol can be enhanced when combined with hypothermia (35°C) in models of transient middle cerebral artery occlusion [43]. It is important to note that the efficacy of this therapy is highly dependent on a precisely defined therapeutic window, as daily administration of caffeinol for two weeks before ischemic stroke onset may nullify its neuroprotective effect [44].

These strategies demonstrate potential for improving ischemic stroke treatment outcomes but also highlight the importance of selecting an appropriate therapeutic window and considering possible side effects, such as increased pneumonia incidence in some cases.

Disruption of the blood-brain barrier (BBB) following acute strokes significantly impacts the development of further brain damage, including edema and hemorrhages. This disruption arises from changes in tight junction proteins, transport proteins, endothelial cells, astrocytes, and neurons, leading to increased vascular permeability and potentially severe complications. Studies have shown that hypothermia, particularly mild to moderate, exerts a protective effect on the BBB

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

та нейронах, що веде до підвищеної проникності судин і можливих серйозних ускладнень. Дослідження показують, що гіпотермія, зокрема легка та помірна, має захисний ефект на ГЕБ, зменшуючи утворення набряків та запобігаючи втратам білків судинної основи [45, 46]. Це, ймовірно, пов'язано з впливом на активність матричних металопротеїназ (ММП), які відіграють важливу роль у дестабілізації ГЕБ.

Матричні металопротеїнази, такі як ММР-2, -3 та -9, активно беруть участь у руйнуванні позаклітинного матриксу при церебральній ішемії. Зокрема, ММР-9, що продукується в імунних клітинах, відіграє ключову роль у післяінсультному руйнуванні тканин. Підвищена експресія ММР-9 корелює з погіршенням клінічних результатів [4]. Однак гіпотермія може знизити активність цих металопротеїназ, зменшуючи деградацію білків базальної мембрани судин та позаклітинного матриксу. Крім того, гіпотермія допомагає підвищити рівень ендогенних інгібіторів ММР, таких як тканинний інгібітор металопротеїнази-2 (TIMP-2), що також сприяє стабілізації ГЕБ після ішемічного інсульту [13, 14, 48].

Таким чином, гіпотермія не лише обмежує ушкодження тканин мозку шляхом зниження активності ММП, але й підтримує стабільність гематоенцефалічного бар'єру, що є важливим компонентом для зменшення подальших ускладнень та поліпшення клінічних результатів у пацієнтів із гострим інсультом.

Останнім часом спостерігається значний інтерес до вивчення медикаментозної гіпотермії як потенційного і ефективного методу лікування ішемічного інсульту [44, 49]. Така терапевтична стратегія була запропонована з метою досягнення найкращих результатів від застосування гіпотермії в клінічних умовах, при цьому з максимально можливим зменшенням ризику виникнення побічних ефектів, які можуть супроводжувати традиційні методи фізичного охолодження. Враховуючи важливість своєчасного та ефективного втручання при ішемічному інсульті, медикаментозні методи можуть стати чудовою альтернативою для досягнення бажаного результату без значних ускладнень. На сьогодні існує вісім основних груп фармакологічних засобів або агоністів, що здатні індукувати гіпотермію. Ці активні речовини мають різноманітний вплив на фізіологічні системи організму, серед яких варто зазначити канабіноїди, опіоїди, ванілоїд 1 (TRPV1), нейротензин, похідні тироксину, дофамін, а також гази, зокрема ксенон та гелій, і похідні аденозину. Особливо цікавим є той факт, що деякі з цих фармакологічних засобів, зокрема канабіноїди, можуть не тільки ініціювати гіпотермію з метою нейропротекції, але й мають інші корисні фармакологічні ефекти, що допомагають захищати нервову систему. Наприклад, канабіноїди здатні знижувати запальні процеси та сприяти зменшенню рівня оксидативного стресу в клітинах, що може значно поліпшити стан пацієнтів, які перенесли інсульт [49]. Це відкриття може свідчити про те, що медикаментозна гіпотермія є більш перспективною і результативною стратегією лікування в порівнянні з традиційними методами фізичного охолодження, завдяки додатковому синергічному ефекту активних речовин, які використовуються для досягнення нейропротекції. Такі комбінації активних фармакологічних засобів можуть значно підвищити

by reducing edema formation and preventing the loss of vascular structural proteins [45, 46]. This effect is likely due to the modulation of matrix metalloproteinase (MMP) activity, which plays a crucial role in BBB destabilization.

Matrix metalloproteinases such as MMP-2, -3, and -9 actively contribute to extracellular matrix degradation during cerebral ischemia. Specifically, MMP-9, produced by immune cells, plays a key role in post-stroke tissue breakdown. Increased MMP-9 expression correlates with poorer clinical outcomes [4]. However, hypothermia can reduce the activity of these metalloproteinases, limiting the degradation of basement membrane proteins and the extracellular matrix. Additionally, hypothermia helps increase the levels of endogenous MMP inhibitors, such as tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2), further stabilizing the BBB following ischemic stroke [13, 14, 48].

Thus, hypothermia not only mitigates brain tissue damage by reducing MMP activity but also maintains BBB stability, which is essential for minimizing complications and improving clinical outcomes in patients with acute stroke.

Recently, there has been significant interest in investigating pharmacologically induced hypothermia as a potential and effective method for ischemic stroke treatment [44, 49]. This therapeutic strategy has been proposed to maximize the benefits of hypothermia in clinical settings while minimizing the risk of side effects associated with traditional physical cooling methods. Given the importance of timely and effective intervention in ischemic stroke, pharmacological approaches may serve as a valuable alternative for achieving the desired neuroprotective effects without substantial complications. To date, eight major classes of pharmacological agents or agonists have been identified that can induce hypothermia. These active substances exert diverse effects on physiological systems, including cannabinoids, opioids, vanilloid receptor 1 (TRPV1) agonists, neurotensin, thyroxine derivatives, dopamine, and gases such as xenon and helium, as well as adenosine derivatives. Notably, some of these pharmacological agents, such as cannabinoids, not only induce hypothermia for neuroprotection but also possess additional beneficial pharmacological effects that help safeguard the nervous system. For instance, cannabinoids can reduce inflammation and oxidative stress levels in cells, which may significantly improve the condition of stroke patients [49]. These findings suggest that pharmacologically induced hypothermia represents a more promising and effective treatment strategy compared to traditional physical cooling methods, as it offers additional synergistic benefits from active compounds used for neuroprotection. Such combinations of pharmacological agents may significantly enhance ischemic stroke treatment efficacy, reducing the risk of neurological complications and improving long-term outcomes [50].

Another major advantage of pharmacologically induced hypothermia is its ability to influence central thermoregulation, particularly through mechanisms controlled by the hypothalamus, which serves as the primary thermoregulatory center in the body [49]. Research in this field has demonstrated that certain drugs, particularly those interacting with TRPV1 receptors,

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

ефективність лікування ішемічного інсульту, знижуючи ризик розвитку неврологічних ускладнень та покращуючи довготривалі результати [50].

Іншою значною перевагою медикаментозно індукованої гіпотермії є її здатність впливати на центральну терморегуляцію, зокрема через механізми, що контролюються гіпоталамусом, який є головним центром терморегуляції в організмі [49]. Дослідження, проведені в цій галузі, показали, що деякі лікарські засоби, зокрема ті, які взаємодіють з рецептором TRPV1, нейротензином та похідними тироксину, мають здатність впливати на механізми контролю температури тіла. Ці фармакологічні агенти здатні знижувати активність компенсаторних терморегуляторних реакцій при охолодженні, що є важливим аспектом для забезпечення ефективності гіпотермії при лікуванні ішемічного інсульту. Зокрема, медикаментозна індукція гіпотермії може зменшити прояви таких фізіологічних реакцій, як тремтіння та судинний спазм, які часто заважають ефективному проведенню гіпотермії у пацієнтів з інсультом. Це особливо важливо в тих випадках, коли пацієнти перебувають у свідомості, оскільки зниження дискомфорту дозволяє проводити терапію без значного стресу для хворого.

Таким чином, використання таких засобів може бути надзвичайно корисним у поєднанні з фізичним охолодженням, адже воно дозволяє значно зменшити дискомфорт у пацієнтів, прискорити процес охолодження тіла та продовжити час, протягом якого можна безпечно здійснювати охолодження без ризику для здоров'я пацієнта. Знижуючи небажані побічні ефекти, такі медикаментозні стратегії можуть істотно покращити результативність лікування і дозволяють безпечно проводити терапію гіпотермією протягом тривалого часу [49].

Таким чином, метод ТГ є одним із найбільш обнадійливих і перспективних підходів до терапії ішемічного інсульту. Цей метод має величезний потенціал, оскільки здатний суттєво покращити стан пацієнтів, зменшуючи обсяг ураження мозку, а також мінімізуючи ризики розвитку вторинних пошкоджень, що часто виникають після основного інсульту. Значна кількість досліджень, що були проведені в останні роки, дозволила глибше зрозуміти основні механізми, які лежать в основі терапевтичної гіпотермії, а також підтвердити її ефективність у захисті нервових клітин від подальшого пошкодження, спричиненого ішемією. Ці результати відкривають нові горизонти для використання методу в клінічній практиці.

Складність і різноманітність механізмів дії терапевтичної гіпотермії дають підстави вважати, що цей метод має потужний терапевтичний вплив на нервову систему, який може значно поліпшити клінічні результати лікування пацієнтів з ішемічним інсультом. Проте, незважаючи на значні результати, все ще існують деякі питання, на які не було знайдено однозначних і чітких відповідей. Це свідчить про необхідність проведення подальших наукових досліджень, щоб більш детально дослідити механізми дії ТГ і визначити оптимальні умови для її застосування в клінічній практиці.

Для того, щоб максимально реалізувати потенціал цього методу лікування і забезпечити його безпечне та ефективне використання, необхідно провести

neurotensin, and thyroxine derivatives, can modulate body temperature control mechanisms. These pharmacological agents can reduce compensatory thermoregulatory reactions during cooling, an important aspect of ensuring hypothermia effectiveness in ischemic stroke treatment.

Furthermore, the use of such agents in combination with physical cooling may be highly beneficial, as it significantly reduces patient discomfort, accelerates body cooling, and extends the safe duration of cooling without posing health risks. By minimizing unwanted side effects, these pharmacological strategies can significantly enhance treatment efficacy and allow for safe long-term hypothermia therapy [49].

Thus, therapeutic hypothermia remains one of the most promising and hopeful approaches for ischemic stroke therapy. This method has enormous potential, as it can significantly improve patient outcomes by reducing brain damage and minimizing the risks of secondary injuries that often occur after the primary stroke. A substantial number of studies conducted in recent years have provided a deeper understanding of the key mechanisms underlying therapeutic hypothermia and confirmed its effectiveness in protecting neural cells from further ischemic damage. These findings open new horizons for applying this method in clinical practice.

The complexity and diversity of therapeutic hypothermia's mechanisms of action suggest that this method has a powerful therapeutic impact on the nervous system, which can substantially improve clinical outcomes for ischemic stroke patients. However, despite its promising results, there are still some unresolved questions requiring further scientific investigation. This highlights the need for continued research to explore the mechanisms of therapeutic hypothermia in greater detail and determine the optimal conditions for its application in clinical practice.

To fully realize the potential of this treatment method and ensure its safe and effective use, additional experimental trials and clinical studies are necessary. This will allow for the precise establishment of the most effective therapeutic hypothermia applications, as well as the determination of optimal dosages and time intervals for its use, making this method even more accessible and efficient in treating ischemic stroke [49].

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

додаткові експериментальні випробування та клінічні дослідження. Це дозволить точно встановити найбільш ефективні способи застосування терапевтичної гіпотермії, а також визначити оптимальні дозування та часові інтервали для її використання, що зробить цей метод ще більш доступним і результативним у лікуванні ішемічного інсульту [49].

Вплив терапевтичної гіпотермії на нейропластичність та відновлення після черепно-мозкових травм: можливості та виклики

Як відомо, черепно-мозкова травма (ЧМТ) зазвичай призводить до серйозних пошкоджень головного мозку, зокрема до дендритної та синаптичної дегенерації, загибелі клітин, набряку, зсуву аксонів, крововиливу, а також зниження збудливості нейронів. У результаті таких пошкоджень організм покладається на пластичні процеси для компенсації травми та відновлення функцій нейрональних мереж. Нейропластичність, яка є основним механізмом відновлення мозкових функцій після травми, включає молекулярні та анатомічні модифікації, що виникають як відповідь на різні чинники, зокрема старіння, пережиті стреси, гормональні зміни, лікарські препарати, а також різноманітні захворювання або травми головного мозку [51–53].

Нейропластичність описує процеси, через які мозок змінюється та адаптується після пошкоджень. Це включає молекулярні та структурні зміни на рівні нейронів і їх з'єднань. Основними механізмами, які здійснюють ці пластичні зміни, є синаптогенез, нейрогенез і ангіогенез. Синаптогенез відноситься до формування нових синапсів між нейронами, нейрогенез – до утворення нових нейронів, а ангіогенез – до формування нових кровоносних судин, що підтримують відновлені або нові нейрональні структури. Ці анатомічні зміни підтримуються численними молекулярними процесами, такими як фактори росту, що відіграють ключову роль у стимуляції та організації цих процесів [51, 54–56]. Ці каскади молекулярних реакцій формуються та вдосконалюються як внутрішніми, так і зовнішніми факторами, включаючи нейрохімічні сигнали, механічні впливи, а також вплив навколишнього середовища та реабілітаційних процедур.

Згідно з наявними даними, терапевтична гіпотермія не заважає нейропластичності або нейрогенезу, проте є кілька важливих аспектів, які потребують подальшого і більш детального дослідження. По-перше, необхідно провести більше досліджень для того, щоб оцінити повний спектр впливу ТГ на нейропластичність, оскільки більшість наукових робіт до цього часу не розглядали прямі чи непрямі ефекти цієї терапії на пластичні процеси в мозку. Це важливе питання, адже пластичність є основним механізмом відновлення функцій нервової системи після травм або захворювань, і її зміни можуть мати суттєвий вплив на результати лікування.

По-друге, для точнішої оцінки ефективності ТГ слід використовувати більш комплексні методи вимірювання нейропластичності, а також визначити оптимальні часові параметри для спостережень. Це дозволить точніше виявити, на які етапи відновлення нервової системи впливає ТГ, та як довго триває

The impact of therapeutic hypothermia on neuroplasticity and recovery after traumatic brain injury: opportunities and challenges

It is well known that traumatic brain injury (TBI) typically leads to a range of severe brain damages, including dendritic and synaptic degeneration, cell death, edema, axonal shearing, hemorrhage, and reduced neuronal excitability. As a result of such injuries, the body relies on plastic processes to compensate for trauma and restore the functions of neural networks. Neuroplasticity, the primary mechanism of brain function recovery after trauma, involves molecular and anatomical modifications in response to various factors, including aging, stress, hormonal changes, pharmaceutical agents, and various neurological diseases or injuries [51–53].

Neuroplasticity describes the processes through which the brain changes and adapts following injury. This includes molecular and structural changes at the level of neurons and their connections. The primary mechanisms responsible for these plastic changes are synaptogenesis, neurogenesis, and angiogenesis. Synaptogenesis refers to the formation of new synapses between neurons, neurogenesis involves the generation of new neurons, and angiogenesis pertains to the development of new blood vessels that support either restored or newly formed neuronal structures. These anatomical changes are maintained by numerous molecular processes, such as growth factors that play a key role in stimulating and organizing these processes [51, 54–56]. These molecular reaction cascades are influenced and refined by both internal and external factors, including neurochemical signals, mechanical influences, as well as environmental and rehabilitation interventions.

According to existing data, therapeutic hypothermia (TH) does not interfere with neuroplasticity or neurogenesis. However, several critical aspects require further and more detailed investigation. First, additional research is needed to fully evaluate the spectrum of TH's effects on neuroplasticity, as most scientific studies to date have not considered the direct or indirect effects of this therapy on plastic processes in the brain. This is a crucial issue since plasticity is the primary mechanism for restoring nervous system functions after injury or disease, and its modulation could significantly impact treatment outcomes.

Second, to accurately assess the efficacy of TH, more comprehensive methods for measuring neuroplasticity should be used, along with determining the optimal time parameters for observations. This will help to better identify the specific stages of nervous system recovery affected by TH and the duration of its effects. Third, most of the studies discussed in the scientific literature have used a moderate level of hypothermia, with temperatures ranging from 30°C to 35°C. However, it is essential to conduct experiments varying factors

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

ефект її застосування. По-третє, більшість досліджень, що обговорюються в науковій літературі, використовували помірний рівень гіпотермії, з температурою в діапазоні від 30°C до 35°C. Проте важливо проводити експерименти, в яких будуть варіюватися такі параметри, як глибина охолодження, тривалість охолодження та час початку терапії, щоб зрозуміти, які саме параметри найбільш ефективні для стимуляції нейропластичності, а які, навпаки, можуть чинити негативний вплив на процеси відновлення. Це особливо важливо в контексті використання локального охолодження, оскільки його ефективність може варіювати залежно від конкретної ділянки мозку, що охолоджується.

По-четверте, фармакологічні препарати, які часто використовуються разом з ТГ у клінічній практиці, мають бути ретельно оцінені в доклінічних моделях для того, щоб визначити їх вплив на нейропластичність після різних патологій. Це дасть змогу забезпечити їх безпечність і ефективність у поєднанні з ТГ. Такі дослідження повинні проводитися для всіх типів моделей і патологій, щоб мати змогу отримати повноцінну та об'єктивну інформацію, яку можна буде застосувати в клінічній практиці для підвищення результативності лікування [51].

На відміну від сприятливого впливу гіпотермії, численні експериментальні та клінічні дослідження підкреслюють шкідливий вплив навіть легкого підвищення внутрішньої температури тіла після багатьох видів травм головного мозку (ГМ) [57–59]. Це важливе спостереження, оскільки підвищена температура може мати серйозні наслідки для пацієнтів з черепно-мозковими травмами (ЧМТ). У клінічній практиці пацієнти, які переживають черепно-мозкові травми, часто проходять через епізоди апраксії або гіпертермії протягом перших кількох днів після важкої травми. Ці періоди підвищення температури тіла потребують інтенсивної терапії і можуть бути асоційовані з тривалішим перебуванням пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії, що, у свою чергу, погіршує загальні результати лікування та відновлення пацієнтів. Таким чином, гіпертермія може значно ускладнити клінічний курс після травм і збільшити ризик ускладнень [60, 61].

Додатково, підвищення температури навколишнього середовища у пацієнтів з тяжкою ЧМТ на догоспітальному етапі також асоціюється з гіршими результатами лікування, що підтверджується даними з клінічної практики [59]. Така ситуація може погіршити перебіг хвороби і спричинити більші ураження тканин мозку, оскільки температура є критичним фактором у процесах метаболізму нейронів і відновлення після травми. Подібні висновки були отримані і в експериментальних моделях субарахноїдального крововиливу та пошкодження спинного мозку, де посттравматична гіпертермія була пов'язана з посиленням гістопатологічних ушкоджень, збільшенням набряку та погіршенням довгострокових порушень поведінки. Це свідчить про серйозний вплив температури на тяжкість травм і їх наслідки для пацієнтів [57, 62].

Крім того, гетерогенність пацієнтів із ЧМТ є важливим фактором, що значною мірою впливає на ефективність гіпотермічної терапії. Відомо, що результати лікування за допомогою гіпотермії можуть варіюватися залежно від моделей ушкоджень. Це зумовлено

such as cooling depth, duration, and initiation time of therapy to determine which parameters are most effective in stimulating neuroplasticity and which may have a negative impact on recovery processes. This is particularly important in the context of localized cooling, as its effectiveness may vary depending on the specific brain region being cooled.

Fourth, pharmaceutical agents often used in combination with TH in clinical practice should be carefully evaluated in preclinical models to assess their impact on neuroplasticity following different pathologies. This would ensure their safety and efficacy when combined with TH. Such studies should be conducted across various models and pathologies to obtain comprehensive and objective information applicable in clinical practice to enhance treatment outcomes [51].

Unlike the beneficial effects of hypothermia, numerous experimental and clinical studies highlight the detrimental impact of even mild increases in core body temperature following various types of brain injuries (BI) [57–59]. This is an important observation, as elevated temperature can have serious consequences for patients with traumatic brain injuries (TBI). In clinical practice, patients who experience TBI often undergo episodes of apraxia or hyperthermia within the first few days after severe injury. These periods of increased body temperature require intensive therapy and may be associated with prolonged stays in intensive care units, which, in turn, worsen overall treatment and recovery outcomes. Thus, hyperthermia can significantly complicate the clinical course post-injury and increase the risk of complications [60, 61].

Additionally, elevated environmental temperatures in patients with severe TBI at the pre-hospital stage have also been associated with poorer treatment outcomes, as confirmed by clinical practice data [59]. Such conditions can worsen disease progression and lead to more extensive brain tissue damage, as temperature is a critical factor in neuronal metabolism and post-injury recovery. Similar findings have been obtained in experimental models of subarachnoid hemorrhage and spinal cord injury, where post-traumatic hyperthermia was associated with increased histopathological damage, exacerbated edema, and worsened long-term behavioral impairments. This highlights the significant impact of temperature on the severity of injuries and their consequences for patients [57, 62].

Moreover, the heterogeneity of TBI patients is an important factor that significantly influences the effectiveness of hypothermic therapy. It is known that treatment outcomes using hypothermia may vary depending on the model of injury. This is due to differences in injury severity or neuropathological characteristics of patients, such as focal or diffuse brain damage. Therefore, applying a single therapeutic strategy for different types of traumatic injuries may be challenging and not always effective, as different types of injuries require an individualized treatment approach [57].

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

відмінностями у тяжкості травм або в невропатологічних характеристиках пацієнтів, наприклад, вогнищевими чи дифузними ушкодженнями головного мозку. Тому застосування однієї терапевтичної стратегії для лікування різних типів травматичних ушкоджень може бути складним і не завжди ефективним, оскільки різні типи травм вимагають індивідуального підходу до лікування [57].

ВИСНОВКИ

Терапевтична гіпотермія, зокрема селективне охолодження головного мозку, є перспективним напрямком нейропротекторної терапії, що дозволяє значно знижувати метаболічні потреби мозкових клітин, обмежуючи шкоду від ішемії та травматичних ушкоджень. Механізми її дії включають зниження оксидативного стресу, обмеження ексайтотоксичності, а також зменшення запальних процесів, що сприяють збереженню функціональної цілісності нервової тканини. Селективне охолодження, завдяки своєму фокусу на мозок, дозволяє досягти терапевтичного ефекту при мінімізації системних побічних ефектів, що характерні для загальної гіпотермії. Незважаючи на обнадійливі результати, зокрема у контексті ішемії та черепно-мозкових травм, необхідні подальші дослідження для детальнішого розуміння механізмів нейропротекції та удосконалення терапевтичних стратегій. Це дозволить максимально ефективно інтегрувати терапевтичну гіпотермію в клінічну практику для лікування різноманітних неврологічних захворювань.

Терапевтична гіпотермія є перспективним методом лікування ішемічного інсульту, що дозволяє знижувати нейропошкодження через зменшення метаболічної активності клітин мозку та зниження потреби в кисні. Вона ефективно зменшує рівень запалення, оксидативного стресу і підтримує стабільність гематоенцефалічного бар'єру, що сприяє зменшенню подальших ушкоджень. Поєднання гіпотермії з іншими терапевтичними стратегіями, такими як тканинний активатор плазміногену та кофеїнол, може покращити результати лікування, хоча важливим є точно визначене терапевтичне вікно для її застосування. Незважаючи на обнадійливі результати, необхідні подальші дослідження для уточнення оптимальних дозувань та умов застосування гіпотермії, а також для мінімізації потенційних побічних ефектів, таких як підвищена частота пневмонії або порушення терморегуляції.

Нейропластичність є важливим механізмом відновлення функцій головного мозку після черепно-мозкової травми, який включає молекулярні та структурні зміни, такі як синаптогенез, нейрогенез та ангіогенез. Терапевтична гіпотермія може позитивно впливати на ці процеси, але для більш точного оцінювання її ефективності необхідні додаткові дослідження, що зосереджені на оптимальних параметрах терапії, взаємодії з фармакологічними препаратами та впливі на різні етапи відновлення. Водночас підвищення температури тіла чи навколишнього середовища після черепно-мозкових травм може погіршити результат лікування та спричинити додаткові пошкодження мозку. Врахування гетерогенності пацієнтів з ЧМТ є також критичним для розробки індивідуалізованих терапевтичних підходів.

CONCLUSIONS

Therapeutic hypothermia, particularly selective brain cooling, is a promising approach in neuroprotective therapy that significantly reduces the metabolic demands of brain cells, thereby limiting damage from ischemia and traumatic injuries. Its mechanisms of action include reducing oxidative stress, limiting excitotoxicity, and decreasing inflammatory processes, all of which contribute to maintaining the functional integrity of nervous tissue. Selective cooling, by targeting the brain specifically, achieves therapeutic effects while minimizing the systemic side effects associated with whole-body hypothermia. Despite encouraging results, particularly in the context of ischemia and traumatic brain injuries, further research is needed to gain a more detailed understanding of neuroprotection mechanisms and to refine therapeutic strategies. This will enable the most effective integration of therapeutic hypothermia into clinical practice for the treatment of various neurological disorders.

Therapeutic hypothermia is a promising treatment for ischemic stroke, as it reduces neuronal damage by lowering the metabolic activity of brain cells and decreasing oxygen demand. It effectively mitigates inflammation, oxidative stress, and helps maintain the stability of the blood-brain barrier, thereby reducing further damage. Combining hypothermia with other therapeutic strategies, such as tissue plasminogen activator (tPA) and caffeinol, may enhance treatment outcomes, although precise determination of the therapeutic window for its application is crucial. Despite promising results, further research is necessary to refine optimal dosages and application conditions for hypothermia, as well as to minimize potential side effects, such as an increased incidence of pneumonia or disruptions in thermoregulation.

Neuroplasticity is a key mechanism in brain function recovery following traumatic brain injury (TBI), involving molecular and structural changes such as synaptogenesis, neurogenesis, and angiogenesis. Therapeutic hypothermia may have a beneficial effect on these processes, but additional research is needed to precisely assess its efficacy, focusing on optimal therapy parameters, interactions with pharmacological agents, and effects on different stages of recovery. At the same time, elevated body or environmental temperature following TBI can worsen treatment outcomes and lead to further brain damage. Considering the heterogeneity of TBI patients is also critical for developing individualized therapeutic approaches.

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Urits I., Jones M.R., Orhurhu V., Sikorsky A., Seifert D., Flores C., et al. A comprehensive update of current anesthesia perspectives on therapeutic hypothermia. *Advanced Therapy*. 2019. Vol. 36, № 9. P. 2223–2232. DOI: https://doi.org/10.1007/s12325-019-01019-z
2. Bindu B., Bindra A., Rath G. Temperature management under general anesthesia: Compulsion or option. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2017. Vol. 33, № 3. P. 306–316. DOI: https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_334_16
3. Morrison S.F., Nakamura K. Central mechanisms for thermoregulation. *Annual Review of Physiology.* 2019. Vol. 81. P. 285–308. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114546
4. Sun Y.J., Zhang Z.Y., Fan B., Li G.Y. Neuroprotection by therapeutic hypothermia. *Frontiers in Neuroscience.* 2019. Vol. 13. P. 586. DOI: https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00586
5. Danzl D.F., Pozos R.S. Accidental hypothermia. *The New England Journal of Medicine.* 1994. Vol. 331. P. 1756–1760. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJM199412293312607
6. Polderman K.H., Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Critical Care Medicine.* 2009. Vol. 37. P. 1101–1120. DOI: https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181962ad5
7. Tveita T., Sieck G.C. Physiological impact of hypothermia: The good, the bad, and the ugly. *Physiology (Bethesda).* 2022. Vol. 37, № 2. P. 69–87. DOI: https://doi.org/10.1152/physiol.00025.2021
8. Krieger D.W., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us? *Stroke*. 2004. Vol. 35, № 6. P. 1482–1489. DOI: https://doi.org/10.1161/01.STR.0000126118.44249.5c
9. Clark D.L., Penner M., Orellana-Jordan I.M., Colbourne F. Comparison of 12, 24 and 48 h of systemic hypothermia on outcome after permanent focal ischemia in rat. *Experimental Neurology.* 2008. Vol. 212, № 2. P. 386–392. DOI: https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.04.016
10. Lawrence E.J., Dentcheva E., Curtis K.M., Roberts V.L., Siman R., Neumar R.W. Neuroprotection with delayed initiation of prolonged hypothermia after in vitro transient global brain ischemia. *Resuscitation*. 2005. Vol. 64, № 3. P. 383–388. DOI: https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2004.07.016
11. Colbourne F., Corbett D. Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Research*. 1994. Vol. 654, № 2. P. 265–272. DOI: https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90488-x
12. Colbourne F., Li H., Buchan A.M. Indefatigable CA1 sector neuroprotection with mild hypothermia induced 6 hours after severe forebrain ischemia in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 1999. Vol. 19, № 7. P. 742–749. DOI: https://doi.org/10.1097/00004647-199907000-00003
13. Kurisu K., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology*. 2018. Vol. 134(B). P. 302–309. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.025
14. Kurisu K., Abumiya T., Ito M., Gekka M., Osanai T., Shichinohe H., et al. Transarterial regional hypothermia provides robust neuroprotection in a rat model of permanent middle cerebral artery occlusion with transient collateral hypoperfusion. *Brain Research*. 2016. Vol. 1651. P. 95–103. DOI: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.09.017
15. Shackelford R.T., Hegedus S.A. Factors affecting cerebral blood flow – experimental review: sympathectomy, hypothermia, CO2 inhalation and pavarine. *Annals of Surgery.* 1966. Vol. 163, № 5. P. 771–777. DOI: https://doi.org/10.1097/00000658-196605000-00014
16. Hägerdal M., Harp J., Nilsson L., Siesjö B. K. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *Journal of Neurochemistry.* 1975. Vol. 24, № 2. P. 311–316. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1975.tb11881.x
17. Lee J.M., Zipfel G.J., Choi D.W. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms. *Nature*. 1999. Vol. 399, № 6738. P. A7–A14. DOI: https://doi.org/10.1038/399a007
18. Romanovsky A.A. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* 2007. Vol. 292, № 1. P. R37–R46. DOI: https://doi.org/10.1152/ajpregu.00668.2006
19. Feketa V.V., Marrelli S.P. Induction of therapeutic hypothermia by pharmacological modulation of temperature-sensitive TRP channels: theoretical framework and practical considerations. *Temperature (Austin).* 2015. Vol. 2, № 2. P. 244–257. DOI: https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1024383
20. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Revista Española de Cardiología (English Edition). 2021. Vol. 74, № 9. P. 790–799. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.010 Correction in: *Revista Española de Cardiología* (English Edition). 2022. Vol. 75, № 2. P. 192. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.10.019

REFERENCES

1. Urits I, Jones MR, Orhurhu V, Sikorsky A, Seifert D, Flores C, et al. A Comprehensive Update of Current Anesthesia Perspectives on Therapeutic Hypothermia. *Advanced Therapy*. 2019;36(9):2223–32. DOI: https://doi.org/10.1007/s12325-019-01019-z
2. Bindu B, Bindra A, Rath G. Temperature management under general anesthesia: Compulsion or option. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*. 2017;33(3):306–16. DOI: https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_334_16
3. Morrison SF, Nakamura K. Central Mechanisms for Thermoregulation. *Annual Review of Physiology*. 2019;81:285–308. DOI: https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114546
4. Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, Li GY. Neuroprotection by Therapeutic Hypothermia. *Frontiers in Neuroscience*. 2019;13:586. DOI: https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00586
5. Danzl DF, Pozos RS. Accidental hypothermia. *The New England Journal of Medicine.* 1994;331:1756–60. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJM199412293312607
6. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. *Critical Care Medicine.* 2009;37:1101–20. DOI: https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181962ad5
7. Tveita T, Sieck GC. Physiological Impact of Hypothermia: The Good, the Bad, and the Ugly. *Physiology (Bethesda).* 2022;37(2):69–87. DOI: https://doi.org/10.1152/physiol.00025.2021
8. Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us? *Stroke*. 2004;35(6):1482–9. DOI: https://doi.org/10.1161/01.STR.0000126118.44249.5c
9. Clark DL, Penner M, Orellana-Jordan IM, Colbourne F. Comparison of 12, 24 and 48 h of systemic hypothermia on outcome after permanent focal ischemia in rat. *Experimental Neurology.* 2008;212(2):386–92. DOI: https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.04.016
10. Lawrence EJ, Dentcheva E, Curtis KM, Roberts VL, Siman R, Neumar RW. Neuroprotection with delayed initiation of prolonged hypothermia after in vitro transient global brain ischemia. *Resuscitation.* 2005;64(3):383–8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2004.07.016
11. Colbourne F, Corbett D. Delayed and prolonged post-ischemic hypothermia is neuroprotective in the gerbil. *Brain Research.* 1994;654(2):265–72. DOI: https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90488-x
12. Colbourne F, Li H, Buchan AM. Indefatigable CA1 sector neuroprotection with mild hypothermia induced 6 hours after severe forebrain ischemia in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 1999;19(7):742-9. DOI: https://doi.org/10.1097/00004647-199907000-00003
13. Kurisu K, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology.* 2018;134(B):302-9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.08.025
14. Kurisu K, Abumiya T, Ito M, Gekka M, Osanai T, Shichinohe H, et al. Transarterial regional hypothermia provides robust neuroprotection in a rat model of permanent middle cerebral artery occlusion with transient collateral hypoperfusion. *Brain Research.* 2016;1651:95-103. DOI: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.09.017
15. Shackelford RT, Hegedus SA. Factors affecting cerebral blood flow – experimental review: sympathectomy, hypothermia, CO2 inhalation and pavarine. *Annals of Surgery*. 1966;163(5):771-7. DOI: https://doi.org/10.1097/00000658-196605000-00014
16. Hägerdal M, Harp J, Nilsson L, Siesjö BK. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *Journal of Neurochemistry.* 1975;24(2):311-6. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1975.tb11881.x
17. Lee JM, Zipfel GJ, Choi DW. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms. *Nature*. 1999;399(6738):A7-14. DOI: https://doi.org/10.1038/399a007
18. Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *American Journal of Physiology – Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007;292(1):R37-46. DOI: https://doi.org/10.1152/ajpregu.00668.2006
19. Feketa VV, Marrelli SP. Induction of therapeutic hypothermia by pharmacological modulation of temperature-sensitive TRP channels: theoretical framework and practical considerations. *Temperature (Austin).* 2015;2(2):244-57. DOI: https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1024383
20. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2021;74(9):790-799. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.010. *Correction in: Rev Esp Cardiol* (Engl Ed). 2022;75(2):192. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.10.019

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

21. Kurisu K., Abumiya T., Nakamura H., Shimbo D., Shichinohe H., Nakayama N., et al. Transarterial Regional Brain Hypothermia Inhibits Acute Aquaporin-4 Surge and Sequential Microvascular Events in Ischemia/Reperfusion Injury. *Neurosurgery*. 2016. Vol. 79, № 1. P. 125–134. DOI: https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001088
22. Busto R., Dietrich W.D., Globus M.Y., Valdés I., Scheinberg P., Ginsberg M.D. Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1987. Vol. 7, № 6. P. 729–738. DOI: https://doi.org/10.1038/jcbfm.1987.127
23. Esposito E., Ebner M., Ziemann U., Poli S. In cold blood: intraarterial cold infusions for selective brain cooling in stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014. Vol. 34, № 5. P. 743–752. DOI: https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.29
24. Clark D.L., Colbourne F. A simple method for inducing focal brain hypothermia in rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2007. Vol. 27, № 1. P. 115–122. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600327
25. Bell R.D., Powers B.L., Brock D., Provencio J.J., Flanders A., Benetiz R., et al. Ventriculo-lumbar perfusion in acute ischemic stroke. *Neurocritical Care*. 2006. Vol. 5, № 1. P. 21–29. DOI: https://doi.org/10.1385/NCC:5:1:21
26. Usmanov E.S., Chubarova M.A., Saidov S.K. Emerging Trends in the Use of Therapeutic Hypothermia as a Method for Neuroprotection in Brain Damage (Review). *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*. 2021. Vol. 12, № 5. P. 94–104. DOI: https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.11
27. Polderman K.H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical Care Medicine*. 2009. Vol. 37, № 7. P. S186–202. DOI: https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa5241
28. Steen P.A., Newberg L., Milde J.H., Michenfelder J.D. Hypothermia and barbiturates: individual and combined effects on canine cerebral oxygen consumption. *Anesthesiology*. 1983. Vol. 58, № 6. P. 527–532
29. Metz C., Holzschuh M., Bein T., Woertgen C., Frey A., Frey I., et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *Journal of Neurosurgery*. 1996. Vol. 85, № 4. P. 533–541. DOI: https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.4.0533
30. Kohen R., Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*. 2002. Vol. 30, № 6. P. 620–650. DOI: https://doi.org/10.1080/01926230290166724
31. Chatzipanteli K., Wada K., Busto R., Dietrich W.D. Effects of moderate hypothermia on constitutive and inducible nitric oxide synthase activities after traumatic brain injury in the rat. *Journal of Neurochemistry*. 1999. Vol. 72, № 5. P. 2047–2052. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0722047.x
32. González-Ibarra F.P., Varon J., López-Meza E.G. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Frontiers in Neurology*. 2011. Vol. 2. P. 4. DOI: https://doi.org/10.3389/fneur.2011.00004
33. Otto K.A. Therapeutic hypothermia applicable to cardiac surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2015. Vol. 42, № 6. P. 559–569. DOI: https://doi.org/10.1111/vaa.12299
34. Huang J., Upadhyay U.M., Tamargo R.J. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surgical Neurology*. 2006. Vol. 66, № 3. P. 232–245. DOI: https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.12.028
35. Nilupul Perera M., Ma H.K., Arakawa S., Howells D.W., Markus R., Rowe C.C., Donnan G.A. Inflammation following stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2006. Vol. 13, № 1. P. 1–8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.07.005
36. Hofstetter C., Boost K.A., Flondor M., Basagan-Mogol E., Betz C., Homann M., et al. Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007. Vol. 51, № 7. P. 893–899. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01353.x
37. Huet O., Kinirons B., Dupic L., Lajeunie E., Mazoit J.X., Benhamou D., et al. Induced mild hypothermia reduces mortality during acute inflammation in rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007. Vol. 51, № 9. P. 1211–1216. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01419.x
38. Sahuquillo J., Vilalta A. Cooling the injured brain: how does moderate hypothermia influence the pathophysiology of traumatic brain injury. *Current Pharmaceutical Design*. 2007. Vol. 13, № 22. P. 2310–2322. DOI: https://doi.org/10.2174/138161207781368756
39. Mazzone G.L., Nistri A. Electrochemical detection of endogenous glutamate release from rat spinal cord organotypic slices as a real-time method to monitor excitotoxicity. *Journal of Neuroscience Methods*. 2011. Vol. 197, № 1. P. 128–132. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.01.033
40. Zhang Z., Zhang L., Ding Y., Han Z., Ji X. Effects of Therapeutic Hypothermia Combined with Other Neuroprotective Strategies on Ischemic Stroke: Review of Evidence. *Aging and Disease*. 2018. Vol. 9, № 3. P. 507–522. DOI: https://doi.org/10.14336/AD.2017.0628
41. Hemmen T.M., Raman R., Guluma K.Z., Meyer B.C., Gomes J.A., Cruz-Flores S., et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*. 2010. Vol. 41, № 10. P. 2265–2270. DOI: https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592295

21. Kurisu K, Abumiya T, Nakamura H, Shimbo D, Shichinohe H, Nakayama N, et al. Transarterial Regional Brain Hypothermia Inhibits Acute Aquaporin-4 Surge and Sequential Microvascular Events in Ischemia/Reperfusion Injury. *Neurosurgery*. 2016;79(1):125-34. DOI: https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001088
22. Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdés I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1987;7(6):729-38. DOI: https://doi.org/10.1038/jcbfm.1987.127
23. Esposito E, Ebner M, Ziemann U, Poli S. In cold blood: intraarteral cold infusions for selective brain cooling in stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2014;34(5):743-52. DOI: https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.29
24. Clark DL, Colbourne F. Простий метод індукції вогнищевої гіпотермії мозку у щурів. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2007;27(1):115-22. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600327
25. Bell RD, Powers BL, Brock D, Provencio JJ, Flanders A, Benetiz R, et al. Ventriculo-lumbar perfusion in acute ischemic stroke. *Neurocritical Care*. 2006;5(1):21-9. DOI: https://doi.org/10.1385/NCC:5:1:21
26. Usmanov ES, Chubarova MA, Saidov SK. Emerging Trends in the Use of Therapeutic Hypothermia as a Method for Neuroprotection in Brain Damage (Review). *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*. 2021;12(5):94-104. DOI: https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.11
27. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical Care Medicine*. 2009;37(7):S186-202. DOI: https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181aa5241
28. Steen PA, Newberg L, Milde JH, Michenfelder JD. Hypothermia and barbiturates: individual and combined effects on canine cerebral oxygen consumption. *Anesthesiology*. 1983;58(6):527-32.
29. Metz C, Holzschuh M, Bein T, Woertgen C, Frey A, Frey I, et al. Moderate hypothermia in patients with severe head injury: cerebral and extracerebral effects. *Journal of Neurosurgery*. 1996;85(4):533-41. DOI: https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.4.0533
30. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*. 2002;30(6):620-50. DOI: https://doi.org/10.1080/01926230290166724
31. Chatzipanteli K, Wada K, Busto R, Dietrich WD. Effects of moderate hypothermia on constitutive and inducible nitric oxide synthase activities after traumatic brain injury in the rat. *Journal of Neurochemistry*. 1999;72(5):2047-52. DOI: https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1999.0722047.x
32. González-Ibarra FP, Varon J, López-Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Frontiers in Neurology*. 2011;2:4. DOI: https://doi.org/10.3389/fneur.2011.00004
33. Otto KA. Therapeutic hypothermia applicable to cardiac surgery. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 2015;42(6):559-69. DOI: https://doi.org/10.1111/vaa.12299
34. Huang J, Upadhyay UM, Tamargo RJ. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surgical Neurology*. 2006;66(3):232-45. DOI: https://doi.org/10.1016/j.surneu.2005.12.028
35. Nilupul Perera M, Ma HK, Arakawa S, Howells DW, Markus R, Rowe CC, Donnan GA. Inflammation following stroke. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2006;13(1):1-8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jocn.2005.07.005
36. Hofstetter C, Boost KA, Flondor M, Basagan-Mogol E, Betz C, Homann M, et al. Anti-inflammatory effects of sevoflurane and mild hypothermia in endotoxemic rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007;51(7):893-9. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01353.x
37. Huet O, Kinirons B, Dupic L, Lajeunie E, Mazoit JX, Benhamou D, et al. Induced mild hypothermia reduces mortality during acute inflammation in rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2007;51(9):1211-6. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01419.x
38. Sahuquillo J, Vilalta A. Cooling the injured brain: how does moderate hypothermia influence the pathophysiology of traumatic brain injury. *Current Pharmaceutical Design*. 2007;13(22):2310-22. DOI: https://doi.org/10.2174/138161207781368756
39. Mazzone GL, Nistri A. Electrochemical detection of endogenous glutamate release from rat spinal cord organotypic slices as a real-time method to monitor excitotoxicity. *Journal of Neuroscience Methods*. 2011;197(1):128-32. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.01.033
40. Zhang Z, Zhang L, Ding Y, Han Z, Ji X. Effects of Therapeutic Hypothermia Combined with Other Neuroprotective Strategies on Ischemic Stroke: Review of Evidence. *Aging and Disease*. 2018;9(3):507-22. DOI: https://doi.org/10.14336/AD.2017.0628
41. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L): final results. *Stroke*. 2010;41(10):2265-70. DOI: https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592295

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

42. Chandler L.J., Sumners C., Crews F.T. Ethanol inhibits NMDA receptor-mediated excitotoxicity in rat primary neuronal cultures. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 1993. Vol. 17, № 1. P. 54–60. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1993.tb00726.x
43. Aronowski J., Strong R., Shirzadi A., Grotta J. C. Ethanol plus caffeine (caffeinol) for treatment of ischemic stroke: preclinical experience. *Stroke*. 2003. Vol. 34, № 5. P. 1246–1251. DOI: https://doi.org/10.1161/01.STR.0000068170.80517.B3
44. Dietrich W.D., Busto R., Halley M., Valdes I. The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. 1990. Vol. 49, № 5. P. 486–497. DOI: https://doi.org/10.1097/00005072-199009000-00004
45. Kawanishi M., Kawai N., Nakamura T., Luo C., Tamiya T., Nagao S. Effect of delayed mild brain hypothermia on edema formation after intracerebral hemorrhage in rats. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2008. Vol. 17, № 4. P. 187–195. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.01.003
46. Baumann E., Preston E., Slinn J., Stanimirovic D. Post-ischemic hypothermia attenuates loss of the vascular basement membrane proteins, agrin and SPARC, and the blood-brain barrier disruption after global cerebral ischemia. *Brain Research*. 2009. Vol. 1269. P. 185–197. DOI: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.062
47. Montaner J., Alvarez-Sabín J., Molina C., Anglés A., Abilleira S., Arenillas J., et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke*. 2001. Vol. 32, № 8. P. 1759–1766. DOI: https://doi.org/10.1161/01.str.32.8.1759
48. Lee J.E., Yoon Y.J., Moseley M.E., Yenari M.A. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke. *Journal of Neurosurgery*. 2005. Vol. 103, № 2. P. 289–297. DOI: https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.2.0289
49. Liu K., Khan H., Geng X., Zhang J., Ding Y. Pharmacological hypothermia: a potential for future stroke therapy? *Neurological Research*. 2016. Vol. 38, № 6. P. 478–490. DOI: https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1187826
50. Kurisu K., Kim J.Y., You J., Yenari M.A. Therapeutic Hypothermia and Neuroprotection in Acute Neurological Disease. *Current Medicinal Chemistry.* 2019. Vol. 26, № 29. P. 5430–5455. DOI: https://doi.org/10.2174/0929867326666190506124836
51. Kalisvaart A.C.J., Prokop B.J., Colbourne F. Hypothermia: Impact on plasticity following brain injury. *Brain Circulation*. 2019. Vol. 5, № 4. P. 169–178. DOI: https://doi.org/10.4103/bc.bc_21_19
52. Fingas M., Penner M., Silasi G., Colbourne F. Treatment of intracerebral hemorrhage in rats with 12 h, 3 days and 6 days of selective brain hypothermia. *Experimental Neurology*. 2009. Vol. 219, № 1. P. 156–162. DOI: https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.05.007
53. Andriessen T.M., Jacobs B., Vos P.E. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2010. Vol. 14, № 10. P. 2381–2392. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01164.x
54. Carmichael S.T. Emergent properties of neural repair: elemental biology to therapeutic concepts. *Annals of Neurology*. 2016. Vol. 79, № 6. P. 895–906. DOI: https://doi.org/10.1002/ana.24653
55. Carmichael S.T., Kathirvelu B., Schweppe C.A., Nie E.H. Molecular, cellular and functional events in axonal sprouting after stroke. *Experimental Neurology*. 2017. Vol. 287, Pt. 3. P. 384–394. DOI: https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.02.007
56. Overman J.J., Carmichael S.T. Plasticity in the injured brain: more than molecules matter. *The Neuroscientist.* 2014. Vol. 20, № 1. P. 15–28. DOI: https://doi.org/10.1177/1073858413491146
57. Dietrich W.D., Bramlett H.M. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management in traumatic brain injury: Clinical challenges for successful translation. *Brain Research.* 2016. Vol. 1640, Pt. A. P. 94–103. DOI: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.12.034
58. Bao L., Chen D., Ding L., Ling W., Xu F. Fever burden is an independent predictor for prognosis of traumatic brain injury. *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, № 3. P. e90956. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090956
59. Gaither J.B., Galson S., Curry M., Mhayamaguru M., Williams C., Keim S. M., et al. Environmental Hyperthermia in Prehospital Patients with Major Traumatic Brain Injury. *The Journal of Emergency Medicine.* 2015. Vol. 49, № 3. P. 375–381. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.01.038
60. Kilpatrick M.M., Lowry D.W., Firlik A.D., Yonas H., Marion D.W. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery*. 2000. Vol. 47, № 4. P. 850–856. DOI: https://doi.org/10.1097/00006123-200010000-00011
61. Todd M.M., Hindman B.J., Clarke W.R., Torner J.C., Weeks J.B., Bayman E.O., Shi Q., et al. Perioperative fever and outcome in surgical patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009. Vol. 64, № 5. P. 897–908. DOI: https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000341903.11527.2F
62. Dietrich W.D., Bramlett H.M. Hyperthermia and central nervous system injury. *Progress in Brain Research*. 2007. Vol. 162. P. 201–217. DOI: https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62011-6

42. Chandler LJ, Sumners C, Crews FT. Ethanol inhibits NMDA receptor-mediated excitotoxicity in rat primary neuronal cultures. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 1993;17(1):54-60. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1993.tb00726.x
43. Aronowski J, Strong R, Shirzadi A, Grotta JC. Ethanol plus caffeine (caffeinol) for treatment of ischemic stroke: preclinical experience. *Stroke.* 2003;34(5):1246-51. DOI: https://doi.org/10.1161/01.STR.0000068170.80517.B3
44. Dietrich WD, Busto R, Halley M, Valdes I. The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 1990;49(5):486-97. DOI: https://doi.org/10.1097/00005072-199009000-00004
45. Kawanishi M, Kawai N, Nakamura T, Luo C, Tamiya T, Nagao S. Effect of delayed mild brain hypothermia on edema formation after intracerebral hemorrhage in rats. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2008;17(4):187-95. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.01.003
46. Baumann E, Preston E, Slinn J, Stanimirovic D. Post-ischemic hypothermia attenuates loss of the vascular basement membrane proteins, agrin and SPARC, and the blood-brain barrier disruption after global cerebral ischemia. *Brain Research.* 2009;1269:185-97. DOI: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.062
47. Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina C, Anglés A, Abilleira S, Arenillas J, et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke*. 2001;32(8):1759-66. DOI: https://doi.org/10.1161/01.str.32.8.1759
48. Lee JE, Yoon YJ, Moseley ME, Yenari MA. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke. *Journal of Neurosurgery*. 2005;103(2):289-97. DOI: https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.2.0289
49. Liu K, Khan H, Geng X, Zhang J, Ding Y. Pharmacological hypothermia: a potential for future stroke therapy? *Neurological Research*. 2016;38(6):478-90. DOI: https://doi.org/10.1080/01616412.2016.1187826
50. Kurisu K, Kim JY, You J, Yenari MA. Therapeutic Hypothermia and Neuroprotection in Acute Neurological Disease. *Current Medicinal Chemistry.* 2019;26(29):5430-55. DOI: https://doi.org/10.2174/0929867326666190506124836
51. Kalisvaart ACJ, Prokop BJ, Colbourne F. Hypothermia: Impact on plasticity following brain injury. *Brain Circulation*. 2019;5(4):169-178. DOI: https://doi.org/10.4103/bc.bc_21_19
52. Fingas M, Penner M, Silasi G, Colbourne F. Treatment of intracerebral hemorrhage in rats with 12 h, 3 days and 6 days of selective brain hypothermia. *Experimental Neurology.* 2009;219(1):156-62. DOI: https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.05.007
53. Andriessen TM, Jacobs B, Vos PE. Clinical characteristics and pathophysiological mechanisms of focal and diffuse traumatic brain injury. *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* 2010;14(10):2381-92. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01164.x
54. Carmichael ST. Emergent properties of neural repair: elemental biology to therapeutic concepts. *Annals of Neurology*. 2016;79(6):895-906. DOI: https://doi.org/10.1002/ana.24653
55. Carmichael ST, Kathirvelu B, Schweppe CA, Nie EH. Molecular, cellular and functional events in axonal sprouting after stroke. *Experimental Neurology*. 2017;287(Pt. 3):384-94. DOI: https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.02.007
56. Overman JJ, Carmichael ST. Plasticity in the injured brain: more than molecules matter. *The Neuroscientist.* 2014;20(1):15-28. DOI: https://doi.org/10.1177/1073858413491146
57. Dietrich WD, Bramlett HM. Therapeutic hypothermia and targeted temperature management in traumatic brain injury: Clinical challenges for successful translation. *Brain Research*. 2016;1640(Pt. A):94-103. DOI: https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.12.034
58. Bao L, Chen D, Ding L, Ling W, Xu F. Fever burden is an independent predictor for prognosis of traumatic brain injury. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e90956. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090956
59. Gaither JB, Galson S, Curry M, Mhayamaguru M, Williams C, Keim SM, et al. Environmental Hyperthermia in Prehospital Patients with Major Traumatic Brain Injury. *The Journal of Emergency Medicine.* 2015;49(3):375-81. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2015.01.038
60. Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, Yonas H, Marion DW. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery.* 2000;47(4):850-6. DOI: https://doi.org/10.1097/00006123-200010000-00011
61. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC, Weeks JB, Bayman EO, Shi Q, et al. Perioperative fever and outcome in surgical patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;64(5):897-908. DOI: https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000341903.11527.2F
62. Dietrich WD, Bramlett HM. Hyperthermia and central nervous system injury. *Progress in Brain Research*. 2007;162:201-17. DOI: https://doi.org/10.1016/S0079-6123(06)62011-6

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

Перспективи подальших досліджень

Доцільним вбачається проведення рандомізованих контрольованих досліджень для оцінки ефективності та безпеки гіпотермії у пацієнтів з інсультом та ЧМТ у різних вікових групах.

Prospects for further research

It seems appropriate to conduct randomized controlled trials to assess the efficacy and safety of hypothermia in patients with stroke and TBI across different age groups.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The author of the manuscript consciously confirm the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the provided materials or that sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

Funding information

Financing by expenditures of the State Budget of Ukraine.
This article is a part of the planned research work of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, titled «Study of the role of immune, autoimmune, and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of infectious processes caused by bacteria, viruses, and virus-bacterial associations in acute, prolonged, and chronic disease courses, and improving treatment tactics», state registration number 0123U105022, execution period: 2023–2028, Research supervisor – Head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobuyeva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Гладких Федір Володимирович – кандидат медичних наук, докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
моб.: +38 (099) 782-78-72
Внесок автора: *ідея огляду, формулювання мети роботи, підбір літературних джерел, написання тексту статті.*

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
моб.: +38 (050) 692-56-41
Внесок автора: *підбір літературних джерел, редагування статті, формулювання висновків.*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Candidate of Medical Sciences, Doctoral student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72
Author's contribution: *the concept of the review, formulation of the research objectives, selection of literary sources, writing of the article.*

Liadova Tetyana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
tel.: +38 (050) 692-56-41
Author's contribution: *selection of literary sources, editing of the article, formulation of conclusions.*

ISSN 2313-2396 (Online)
ISSN 2313-6693 (Print)

Матвєєнко Марія Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
моб.: +38 (050) 161-98-36
Внесок автора: *підбір літературних джерел, редагування статті, формулювання висновків.*

Васильєв Дмитро Володимирович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: d.v.vasilev@karazin.ua
моб.: +38 (057) 705-12-36
Внесок автора: *підбір літературних джерел, редагування статті, формулювання висновків.*

Matvieienko Mariia Serhiivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
tel.: +38 (050) 161-98-36
Author's contribution: *selection of literary sources, editing of the article, formulation of conclusions.*

Vasylyev Dmytro Volodimirovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: d.v.vasilev@karazin.ua
tel.: +38 (057) 705-12-36
Author's contribution: *selection of literary sources, editing of the article, formulation of conclusions.*

Рукопис надійшов *Manuscript was received* 11.01.2025	Отримано після рецензування *Received after review* 15.02.2025	Прийнято до друку *Accepted for printing* 23.02.2025	Опубліковано *Published* 28.02.2025