

УДК 617.7:612.59:599.323.4

О.Е. Дорохова\*, О.В. Зборовська, О.С. Задорожний, В.В. Колесніченко

## Динаміка температури поверхні ока кроликів при транспальпебральному охолодженні (10°C)

UDC 617.7:612.59:599.323.4

О.Е. Dorokhova\*, О.В. Zborovska, О.С. Zadorozhnyy, V.V. Kolesnichenko

## Dynamics of Ocular Surface Temperature in Rabbits During Transpalpebral Cooling (10°C)

**Реферат:** У роботі вивчено динаміку температури поверхні ока здорових кроликів (порода шиншила, вік 10 місяців) в проекції циліарного тіла при штучному транспальпебральному охолодженні (10°C). Дослідження провели на 24 кроликах (48 очей). Для термометрії поверхні ока та його охолодження використовували розроблені оригінальні термоелектричні прилади. Перед початком охолодження вимірювали вихідну епібульбарну температуру контактним методом у проекції циліарного тіла. Охолодження ока відбувалось контактним методом через закриті повіки з постійною температурою (10°C) охолоджувальної поверхні. Локальну епібульбарну температуру вимірювали в процесі 30-хвилинного охолодження, а також після припинення холодового впливу протягом 40 хв через кожні 10 хв. Зниження температури поверхні очей кроликів в проекції циліарного тіла протягом перших 10 хв склало 4,6°C, а протягом наступних 20 хв — лише 0,7°C. Швидке відновлення епібульбарної температури на 3,9°C спостерігалось протягом перших 10 хв після припинення холодового впливу з подальшим уповільненим відігрівом поверхні ока лише на 0,6°C протягом наступних 30 хв. Транспальпебральне контактне кероване охолодження ока з температурою 10°C дозволило досягти потенційно терапевтичного рівня гіпотермії структур переднього відділу ока, що обумовлює перспективність використання корисних властивостей штучної локальної гіпотермії в офтальмології.

**Ключові слова:** офтальмологія, кролики, циліарне тіло, температура поверхні ока, охолодження, гіпотермія, увеїт.

**Abstract:** The study was aimed at evaluating the dynamics of the ocular surface temperature of healthy rabbits (chinchilla breed, 10 months' age) in the ciliary body projection during artificial transpalpebral cooling (10°C). The study was conducted in 24 rabbits (48 eyes). Developed original thermoelectric devices were used for thermometry of the ocular surface and its cooling. The initial epibulbar temperature was measured by the contact method in the ciliary body projection prior to cooling. The eye was cooled by contact through closed eyelids with a constant temperature of the cooling surface of 10°C. Local epibulbar temperature was measured during 30 minutes of cooling every 10 minutes, as well as after stopping the cold exposure for 40 minutes. The decrease in the ocular surface temperature of rabbits in the ciliary body projection during the first 10 minutes was 4.6°C and for the next 20 minutes it was only 0.7°C. A rapid recovery of epibulbar temperature by 3.9°C was observed within the first 10 minutes after cessation of cold exposure, followed by delayed warming of the ocular surface by only 0.6°C for the next 30 minutes. Transpalpebral contact controlled ocular cooling at 10°C enabled to achieve a potentially therapeutic level of hypothermia of the structures of the ocular anterior segment, which led to the prospect of using the beneficial properties of artificial local hypothermia in ophthalmology.

**Key words:** ophthalmology, rabbits, ciliary body, ocular surface temperature, cooling, hypothermia, uveitis.

В останні десятиліття значна увага приділяється вивченню терморегуляції організму людини, а також використанню з терапевтичною метою корисних ефектів гіпотермії, пов'язаних із керованим охолодженням тіла або окремих внутрішніх органів [15, 16, 20, 24]. Так, штучне зниження температури тіла (терапевтична гіпотермія) шляхом примусового контрольованого відведення тепла від його поверхні у пацієнтів при деяких невідкладних станах (інсульт, черепно-мозкова травма та ін.) розглядається як найбільш перспективний фізичний метод захисту тканин головного мозку від ішемічно-

In recent decades, considerable attention has been paid to the study of thermoregulation of human body, as well as the therapeutic use of the beneficial effects of hypothermia associated with controlled cooling of the body or individual internal organs [15, 16, 20, 24]. For example, artificial decrease in body temperature (therapeutic hypothermia) by forcing controlled heat removal from the body surface in the patients with certain emergency conditions (stroke, craniocerebral injury, etc.) is considered the most promising physical method of protecting brain tissue from ischemia-reperfusion injury [5, 28]. The mechanisms of hypothermia effects on some parts of the inflam-

ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України», м. Одеса, Україна

State Institution 'The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine', Odesa, Ukraine.

\*Автор, якому необхідно надсилати кореспонденцію:

Французький бульвар, 49/51, м. Одеса, Україна 65061;  
тел.: +38 (048) 794-17-98  
електронна пошта: dorochovaa@gmail.com

\*To whom correspondence should be addressed:

49/51, Frantsuzkyi bulvar, Odesa, Ukraine 65061;  
tel. +38048 794 1798  
e-mail: dorochovaa@gmail.com

Надійшла 30.03.2024

Прийнята до друку 12.09.2024

Received March, 30, 2024

Accepted September, 12, 2024

© Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, 2024

© Publisher Publishing House 'Akademperiodyka' of the National Academy of Sciences of Ukraine, 2024

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

реперфузійного пошкодження [5, 8, 28]. Продовжуються активні наукові дослідження механізмів впливу гіпотермії на деякі ланки запального процесу: зменшення інфільтрації запальними клітинами [6, 21, 23], зниження активації мікроглії [6, 23], зменшення вивільнення медіаторів запалення в нервовій тканині (оксид азоту, запальні цитокіни і супероксид) [7, 11, 13, 21], а також зниження транслокації і зв'язувальної активності нуклеарного фактора-κВ (NFκB) [31], зменшення явищ апоптозу [11, 21], ушкодження гематофтальмічного бар'єра [10]. Відомо, що гіпотермія значно інгібує запальну реакцію, знижуючи утворення NO та експресію індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) у мікроглії [11, 12], зменшує експресію запальних цитокінів, (IL-1β, IL-6, IL-8, MCP-1, COX-2) [7, 11, 21], пригнічує експресію молекули адгезії (ICAM-1) [6] та активність матриксної металопротеїнази [21], що може приводити до зниження «рекрутування» лейкоцитів. Результати зазначених досліджень демонструють перспективність використання протизапальних властивостей гіпотермії в різних сферах медицини, зокрема в офтальмології.

Відомо, що гіпотермія внутрішньоочних структур може бути забезпечена шляхом керування температурою іригаційної рідини під час проведення вітреоретинальної хірургії та супроводжується важливими корисними ефектами. Так, результати використання в експерименті локального інтраопераційного охолодження ока показали ретинопротекторні можливості гіпотермії внутрішньоочних структур [1–4, 25, 30]. N.M. Jabbour та співавт. [14] в експерименті спостерігали зменшення інтраопераційних геморагічних ускладнень в умовах використання охолоджених іригаційних розчинів. M.R. Romano та співавт. [26] фізико-математично обґрунтували можливість маніпулювання реологічними властивостями речовин, які використовуються для тампонади вітреальної порожнини вітреоретинального хірургічного втручання, шляхом зміни внутрішньоочного тиску та температури. K. Tamai та співавт. [29] в експерименті на підставі оцінки концентрації білка у волозі передньої камери ока показали, що інтраопераційне охолодження ока може супроводжуватись зменшенням післяопераційного запалення. Таким чином, враховуючи корисні ефекти інтраопераційної гіпотермії внутрішньоочних тканин, зокрема протизапальний ефект [17, 29], з'являється інтерес до використання даного методу з терапевтичною метою при очних захворюваннях запального характеру. Перспективність штучної локальної гіпотермії ока з метою впливу

matory process are still under active scientific investigation, including the reduction of infiltration by inflammatory cells [6, 21, 23], activation of microglia [6, 23], release of inflammatory mediators in nervous tissue (nitric oxide, inflammatory cytokines and superoxide) [7, 11, 13, 21]; as well as a decrease in translocation and binding activity of nuclear factor-κB (NFκB) [31], reduction of apoptosis [11, 21], and damage of blood-brain barrier [10]. It is known that hypothermia significantly inhibits the inflammatory response by reducing NO formation and the expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in microglia [11, 12], decreases the expression of inflammatory cytokines, (IL-1β, IL-6, IL-8, MCP-1, COX-2) [7, 11, 21], inhibits the expression of the adhesion molecule (ICAM-1) [6] and the activity of matrix metalloproteinase [21], resulting in a decrease in leukocyte 'recruitment'. The results of these studies demonstrate the prospect of using the anti-inflammatory properties of hypothermia in various fields of medicine, including ophthalmology.

It is known that hypothermia of intraocular structures can be achieved by controlling the temperature of the irrigation fluid during vitreoretinal surgery and is accompanied by important beneficial effects. Thus, the results of local intraoperative cooling of the eye in the experiment showed the retinoprotective potential of hypothermia of intraocular structures [1-4, 25, 30]. N.M. Jabbour *et al.* [14] observed a decrease in intraoperative hemorrhagic complications in the experiment when using cooled irrigation solutions. M.R. Romano *et al.* [26] physically and mathematically substantiated the possibility of manipulating the rheological properties of substances used for vitreous cavity tamponade during vitreoretinal surgery by changing intraocular pressure and temperature. K. Tamai *et al.* [29] in the experiment based on the assessment of protein concentration in the aqueous humor in anterior chamber showed that intraoperative cooling of the eye can be accompanied by a decrease in postoperative inflammation. Thus, taking into account the beneficial effects of intraoperative hypothermia of intraocular tissues, in particular the anti-inflammatory one [17, 29], there is an interest in using this method for therapeutic purposes in ocular inflammatory diseases. The prospect of artificial local hypothermia of the eye to affect the pathogenetic links in the development of intraocular inflammation stipulates that of effective and safe methods of controlled cooling of the eye structures. In this case, the way of cooling the eye through closed eyelids [18] is obviously the safest and easiest to implement, but at present, the optimal conditions for temperature reduction, the duration



на патогенетичні ланки розвитку внутрішньо-очного запалення обумовлює необхідність розробки ефективних та безпечних методів керованого охолодження структур ока. При цьому шлях охолодження ока через закриті повіки [18], очевидно, є найбільш безпечним та простим в реалізації, але на даний час залишаються недостатньо вивченими оптимальні умови зниження температури, тривалості впливу низьких температур, швидкості відігріву тканин.

Для обґрунтування використання локальної гіпотермії з терапевтичною метою при увеїтах шляхом транспальпебрального охолодження ока на першому етапі в експерименті доцільно визначити особливості змін температури структур здорового ока як в процесі охолодження, так і безпосередньо після холодого впливу.

Мета роботи — дослідити динаміку температури поверхні ока в проекції циліарного тіла в процесі штучного 30-хвилинного транспальпебрального контактного охолодження очей здорових кроликів при локальному холодого впливі за 10°C.

### Матеріали та методи

У роботі було проведено дослідження на 24 кроликах (48 очей) віком 10 місяців, породи Шиншила масою 2,5–3 кг. Дослідження проведено на базі віварію ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». За 2 тижні перед початком експерименту кролики утримувалися на карантині. Тварини утримувалися у стандартних умовах віварію та перебували на стандартному раціоні харчування та водному режимі. Температура приміщення становила від 18 до 25°C.

Проведення дослідження було схвалено біоетичним комітетом ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». Експеримент проводили з виконанням етичних норм, передбачених міжнародними принципами Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), норм біомедичної етики, схвалених Першим Національним конгресом України з біоетики (2001) та Законом України №3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Київ, 2006).

Перед початком охолодження во всіх випадках вимірювали початкову температуру поверхні ока в проекції циліарного тіла за раніше описаною методикою [3, 9]. Для термометрії використовували термоелектричний прилад, розроблений в Інституті термоелектрики НАН і МОН

of exposure to low temperatures, and the rate of tissue warming remain insufficiently studied.

To substantiate the use of local hypothermia for therapeutic purposes in uveitis by transpalpebral cooling of the eye, it is advisable to determine the peculiarities of changes in the temperature of healthy eye structures both during cooling and immediately after cold exposure at the first stage of the experiment.

The research aim was to investigate the dynamics of the ocular surface temperature in the ciliary body projection under artificial 30-minute transpalpebral contact cooling of the eyes of healthy rabbits during local cold exposure at 10°C.

### Materials and methods

The study was conducted in 24 Chinchilla rabbits (48 eyes) of 10 months age, weighing 2.5–3 kg. The study was performed on the basis of the vivarium of the State Institution ‘The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine’. The rabbits were quarantined 2 weeks before the experiment. The animals were housed under standard vivarium conditions and were fed and watered conventionally. The room temperature ranged from 18 to 25°C.

The study was approved by the Bioethics Committee of State Institution ‘The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine’. The experiment was performed in compliance with the ethical standards stipulated by the international principles of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1985), the norms of biomedical ethics approved by the First National Congress of Ukraine on Bioethics (2001) and the Law of Ukraine N3447-IV ‘On Protection of Animals Against Cruel Treatment’ (Kyiv, 2006).

Prior to cooling, in all cases, the initial temperature of the eye surface in the ciliary body projection was measured according to the previously described method [3, 9]. There was used for thermometry a thermoelectric device developed within the framework of the partnership agreement between the Institute of Thermoelectricity of the National Academy of Sciences of Ukraine and the Ministry of Education and Science of Ukraine and Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The device consists of a microprocessor-based temperature recording module and thermocouple measuring microprobes placed in a 0.7 mm polytetrafluoroethylene cannula body (Fig. 1). The



України в рамках договору про співпрацю з ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України». Прилад складається з мікропроцесорного модуля реєстрації температури та термопарних вимірювальних мікрозондів, розміщених у корпусі канюлі з політетрафторетилену діаметром 0,7 мм (рис. 1). Прилад для термометрії дозволяє проводити вимірювання в діапазоні температур від  $-10$  до  $160^{\circ}\text{C}$  з похибкою вимірювання  $\pm 0,08^{\circ}\text{C}$ .

У всіх тварин через 15 хв після епібульбарної анестезії розчином проксиметакіну гідрохлориду 0,5%-м вимірювали температуру поверхні обох очей шляхом безпосереднього контакту наконечника вимірювального зонда з кон'юнктивою в темпоральному і назальному секторах в проекції плоскої частини циліарного тіла на відстані 2–3 мм від лімба (рис. 1). Температуру реєстрували в режимі реального часу через кожні 4 с. У кожному секторі виконували не менше трьох вимірів.

Для контрольованого локального контактного відведення тепла від тканин ока в Інституті термоелектрики НАН та МОН України спільно з ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України» в рамках договору про співробітництво було розроблено термоелектричний прилад для охолодження ока у вигляді монокулярної пов'язки (рис. 2) [1].

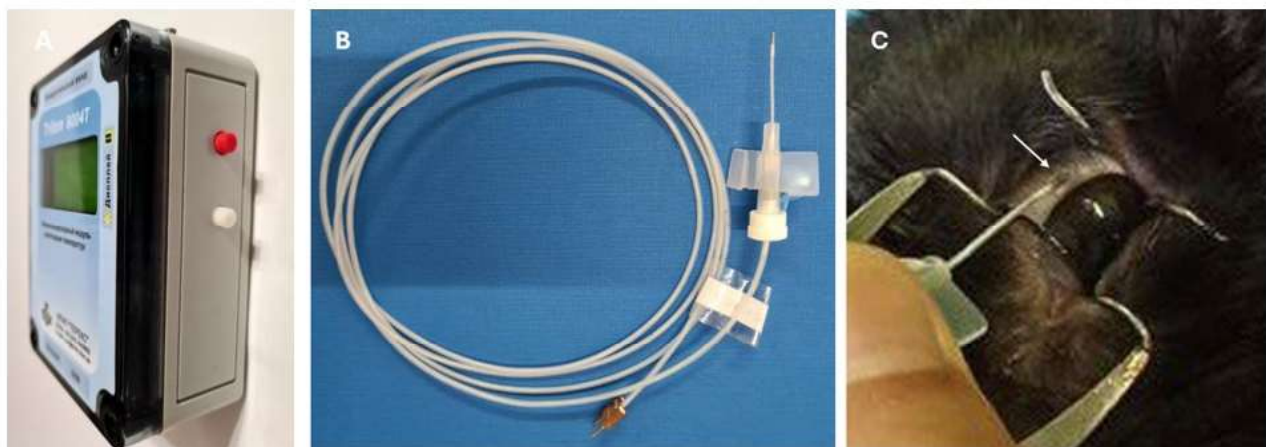
Прилад для охолодження ока складається з двох основних функціональних вузлів: охолоджувальної пластини та термоелектричного електронного блока охолодження, блока жив-

thermometry device allows measurements within the temperature range from  $-10$  to  $160^{\circ}\text{C}$  with a measurement error of  $\pm 0.08^{\circ}\text{C}$ .

In all animals, the surface temperature of both eyes was measured 15 minutes after epibulbar anesthesia with proxymethacaine hydrochloride 0.5% by direct contact of the tip of the measuring probe with the conjunctiva in the temporal and nasal sectors in the projection of the flat part of the ciliary body at a distance of 2-3 mm from the limbus (Fig. 1). The temperature was recorded in real time every 4 s. At least three measurements were taken in each sector.

For controlled local contact heat removal from the eye tissues, there was developed a thermoelectric device for cooling the eye in a monocular patch within the framework of the partnership agreement between the Institute of Thermoelectricity of the National Academy of Sciences of Ukraine and the Ministry of Education and Science of Ukraine and Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Fig. 2) [1].

The eye cooling device consists of two main functional units: a cooling plate and a thermoelectric electronic cooling unit, a power supply unit and a control unit based on a programmable thermostat of the RE-202 type (temperature controller). The cooling plate is a liquid heat exchanger made of highly thermally conductive copper. The thermoelectric cooling unit contains a Peltier thermoelectric module, liquid heat exchangers and a circulation pump. The Peltier thermoelectric module is used



**Рис. 1.** Термоелектричний прилад для термометрії ока: **А** — зовнішній вигляд мікропроцесорного модуля реєстрації температури; **В** — термопарний вимірювальний зонд; **С** — розташування вимірювального зонда в проекції циліарного тіла (зона контакту наконечника вимірювального зонда з поверхнею ока вказано стрілкою).

**Fig. 1.** Thermoelectric device for eye thermometry: **A** – appearance of the microprocessor-based temperature recording module; **B** – thermocouple measuring probe; **C** – location of the measuring probe during temperature recording in the ciliary body projection (the area of contact of the measuring probe tip with the ocular surface is indicated by the arrow).







**Рис. 2.** Зовнішній вигляд термоелектричного приладу для контактної охолодження ока: зліва — охолоджувальна пластина, справа — термоелектричний електронний блок охолодження, керування та живлення.

**Fig. 2.** Exterior view of thermoelectric device for contact cooling of eye: left – cooling plate, right – thermoelectric electronic cooling, control and power supply unit.

лення та блока керування на основі програмованого терморегулятора типу RE-202 (вимірювач-регулятор температури). Охолоджувальна пластина є рідинним теплообмінником, виготовленим з високотеплопровідного матеріалу — міді. Термоелектричний блок охолодження містить термоелектричний модуль Пельтьє, рідинні теплообмінники та циркуляційний насос. Термоелектричний модуль Пельтьє призначений для охолодження або нагрівання циркулюючої у зовнішньому контурі рідини. Охолодження гарячої сторони цього термоелектричного модуля здійснюється внутрішнім рідинним контуром, що підключається до водопровідної мережі. Циркуляційний насос забезпечує циркуляцію рідинного теплоносія у зовнішньому контурі. Програмно підтримується сталий температурний режим, який обирають на панелі приладу.

У нашому експерименті охолоджувальну пластину фіксували у сталому положенні поверх закритих повік кролика без значного тиску (рис. 3). Температуру охолоджувальної пластини встановлювали на рівні 10°C. Тривалість відведення тепла складала 30 хв. Кожні 10 хв реєстрували локальну температуру очного яблука в проекції циліарного тіла за описаною вище методикою. Для цього охолоджувальну пластину знімали, розкривали повіки тварини, вимірювали температуру на поверхні ока, потім пластину знов фіксували поверх закритих повік.

Після припинення охолодження охолоджувальну пластину знімали і продовжували вимірювати локальну температуру ока кожні 10 хв

for cooling or heating the liquid circulating in the external circuit. The hot side of this thermoelectric module is cooled by an internal liquid circuit connected to the water supply network. The circulation pump circulates the liquid coolant in the external circuit. The program maintains a constant temperature, which can be selected on the control panel.

In our experiment, the cooling plate was fixed in a constant position over the rabbit's closed



**Рис. 3.** Транспальпебральне штучне контактне охолодження ока в експерименті. Охолоджувальна пластина термоелектричного приладу розташована на закритих повіках ока кролика.

**Fig. 3.** Transpalpebral artificial contact cooling of eye in the experiment. The cooling plate of the thermoelectric device is located over the closed eyelids of rabbit eye.

протягом 40 хв. Око кролика на даному етапі було відкритим. Для виявлення можливих побічних ефектів охолодження та застосованих приладів в кінці дослідження здійснювали огляд переднього відділу ока та заднього полюсу з використанням повікорозширювача. Контрольний огляд виконували також наступного дня.

Експеримент проводили в приміщенні зі стабільними показниками навколишнього середовища, контролем температури повітря в приміщенні (від 18 до 25°C), підтриманням умов з мінімальною швидкістю руху повітря. Перед проведенням дослідження тварини проходили 15-хвилинну адаптацію до температури приміщення.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено з використанням програми «Statistica 8.0» (StatSoft, США). Для оцінки кількісних показників розраховували середні значення (M) та стандартне відхилення (SD). Тест Шапіро-Вілکا було використано для перевірки на нормальність розподілу кількісних показників. Відмінності показників температури поверхні ока в процесі охолодження та відновлення температур порівняно з початковими даними оцінювали з використанням парного t-критерію Стьюдента. Відмінність порівнюваних середніх значень вважали значущим при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

Температура навколишнього середовища під час дослідження в середньому склала 23,1°C, (SD = 0,7), а температура тіла експериментальних тварин — 38,2°C (SD = 0,7). Початкова температура поверхні ока кролика в проєкції цилиарного тіла в середньому склала 34,2°C (SD = 0,43).

Всім досліджуваним тваринам вдалось встановити охолоджувальну пластину на закрите око. Протягом роботи термоелектричного приладу для охолодження ока після зниження температури охолоджувальної пластини до встановлених температурних значень (10°C) було охолоджено очі всіх експериментальних тварин. У нашому дослідженні ушкоджень зовнішньої поверхні рогівки та інших структур ока тварин після проведення процедури охолодження виявлено не було.

На 10-й хвилині охолодження температура поверхні ока в проєкції цилиарного тіла знизилась до 29,6°C (SD = 0,74) при мінімумі 27,9°C та максимумі 30,9°C. Зниження температури на 4,6°C було статистично значуще у порівнянні з показниками перед процедурою ( $p < 0,01$ ).

На 20-й хвилині температура продовжила знижуватись і склала 29,4°C (SD = 0,72) при

eyelids without significant pressure (Fig. 3). The temperature of the cooling plate was set at 10°C. The duration of heat removal was 30 min. The local temperature of the eyeball in the ciliary body projection was recorded according to the described above method every 10 minutes. To do this, the cooling plate was removed, the eyelids of the animal were opened, the ocular surface temperature was measured, and then the plate was fixed again over the closed eyelids.

When cooling was stopped, the cooling plate was removed and the eye local temperature was measured every 10 min for 40 min. The rabbit's eye was open at this stage. To detect possible side effects of cooling and the devices used, at the end of the study, the anterior part of the eye and the posterior pole were examined using an eyelid dilator. A control examination was also performed the next day.

The experiment was carried out in a room with stable environmental parameters, with the control of room air temperature (from 18 to 25°C), and maintenance of conditions with minimal air movement speed. Before the study, the animals underwent a 15-min adaptation to room temperature.

Statistical analysis of the obtained data was performed using Statistica 8.0 (StatSoft, USA). To assess quantitative indices, mean values (M) and standard deviation (SD) were calculated. The Shapiro-Wilk test was used to verify the normality of distribution of quantitative indices. Differences of indices in ocular surface temperature during cooling and temperature recovery compared to the initial data were evaluated using paired Student's t-test. The difference of the compared mean values was considered significant at  $p < 0.05$ .

### Results and discussion

The ambient temperature during the study averaged 23.1°C (SD = 0.7), and the body temperature of the experimental animals made 38.2°C (SD = 0.7). The initial temperature of the rabbit ocular surface in the ciliary body projection averaged 34.2°C (SD = 0.43).

The cooling plate could be placed over the closed eye in all animals. During cooling the eye with thermoelectric device, after temperature reduction of the cooling plate to the set temperature values (10°C), the eyes of all experimental animals were cooled. In our study, no damage to the outer surface of the cornea and other structures of the animal eye was detected after the cooling.

At the minute 10 of cooling, the ocular surface temperature in the ciliary body projection re-



мінімумі 28,1°C та максимумі 30,5°C. Зниження температури поверхні ока залишалось значущим ( $p < 0,01$ ) порівняно з початковою температурою, але значуще не відрізнялось від показників на 10-й хвилині охолодження ( $p = 0,13$ ).

На 30-й хвилині охолодження температура поверхні ока в проєкції циліарного тіла додатково знизилась на 0,5°C ( $p < 0,01$ ) і склала 28,9°C (SD = 0,48) при мінімумі 28,1°C та максимумі 29,9°C. Загальне зниження температури на 5,3°C було значущим ( $p < 0,01$ ) у порівнянні з початковою температурою.

Через 30 хв охолодження ока було припинено, охолоджувальну пластину знято, і почався процес відновлення температури ока. При цьому протягом перших 10 хв після припинення відведення тепла температура поверхні ока значуще підвищилась порівняно з попереднім значенням на 3,9°C (SD = 1,26;  $p < 0,01$ ), хоча ще не досягла початкового рівня на 1,4°C ( $p < 0,01$ ).

На 20-й хвилині після припинення охолодження температура поверхні ока ще значуще піднялась на 0,7°C і склала 33,5°C (SD = 1,04;  $p < 0,01$ ), при цьому початковий рівень температури не було досягнуто та зберігалась різниця в 0,7°C ( $p < 0,01$ ).

На 30-й хвилині після припинення холодового впливу підвищення температури поверхні ока припинилось і відбулось незначуще її зниження до 33,3°C (SD = 1,09;  $p = 0,2$ ).

На 40-й хвилині температура знов підвищилась на 0,1°C, але незначуще до 33,4°C (SD = 0,9;  $p = 0,50$ ). При цьому зберігалась значуща різниця з початковою температурою до охолодження 0,8°C ( $p < 0,01$ ).

Динаміку температури поверхні ока кролика в проєкції циліарного тіла відображено на рис. 4.

Локальна штучна гіпотермія ока на відміну від загальної гіпотермії організму не призводить до розвитку важких ускладнень з боку внутрішніх органів і доволі просто може бути досягнута різними шляхами, тому її використання є перспективним. Так, у процесі проведення вітреоретинального хірургічного втручання за рахунок керування температурою іригаційної рідини, яка надходить в око, можна знизити температуру вмісту вітреальної порожнини до цільового рівня та забезпечити охолодження внутрішньоочних структур [2, 27]. Внутрішньоочні структури можна охолоджувати через закриті повіки, уникаючи безпосереднього контакту з поверхнею ока, що підвищує безпеку реалізації локальної гіпотермії, наприклад, у хворих на увеїти з протизапальною метою, а також у хворих після перенесених офтальмологічних хірургічних втру-

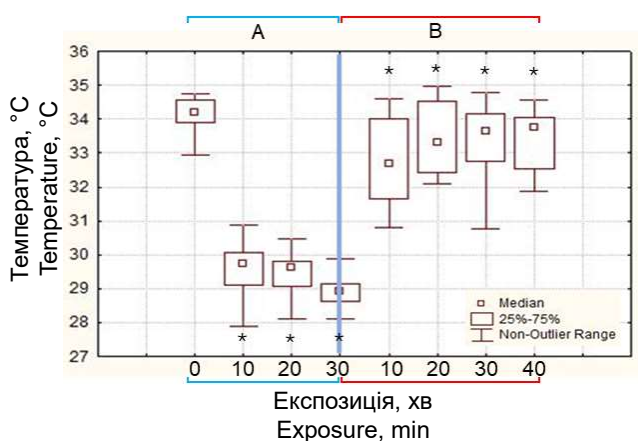
duced down to 29.6°C (SD = 0.74) with a minimum of 27.9°C and a maximum of 30.9°C. The temperature decrease by 4.6°C was significant compared to the pre-procedure values ( $p < 0.01$ ).

After 20 minutes, the temperature continued to decrease and made 29.4°C (SD = 0.72) with a minimum of 28.1°C and a maximum of 30.5°C. The reduction of ocular surface temperature remained significant ( $p < 0.01$ ) compared to the initial temperature, but did not differ significantly from the values at the 10th minute of cooling ( $p = 0.13$ ).

At the 30th minute of cooling, the ocular surface temperature in the ciliary body projection additionally decreased by 0.5°C ( $p < 0.01$ ) and was 28.9°C (SD = 0.48) with a minimum of 28.1°C and a maximum of 29.9°C. The general reduction of temperature by 5.3°C was significant ( $p < 0.01$ ) compared to the initial one.

After 30 minutes, the cooling of the eye was stopped, the cooling plate was removed, and recovery of the eye temperature began. During the first 10 minutes after the cessation of heat removal, the ocular surface temperature significantly increased by 3.9°C (SD = 1.26;  $p < 0.01$ ) compared to the previous value, although it did not yet achieve the initial level by 1.4°C ( $p < 0.01$ ).

At minute 20 after the cessation of cooling, the ocular surface temperature increased significantly by 0.7°C and made 33.5°C (SD = 1.04;  $p < 0.01$ ),



**Рис. 4.** Динаміка температури поверхні ока в експерименті. **A** — етап охолодження ока; **B** — етап відновлення температури. \* — статистично значуще зниження температури поверхні ока у порівнянні з початковою температурою ( $p < 0,01$ ). Вертикальною лінією позначено точку припинення етапу охолодження та початок етапу відновлення епібульбарної температури.

**Fig. 4.** Dynamics of the ocular surface temperature in the experiment. **A** – stage of eye cooling; **B** – stage of temperature recovery. \* – statistically significant decrease in the ocular surface temperature compared to the initial temperature ( $p < 0.01$ ). The vertical line marks the point of cooling termination and the beginning of epibulbar temperature recovery.

чань з метою зниження ризиків розвитку в після-операційному періоді запалення і геморагічних ускладнень.

Для вибору способу охолодження ми звернули увагу на роботу J.M. Katsimpris та співавт. [18], в якій продемонстровано ефективність зниження температури внутрішньоочних структур без безпосереднього контакту з рогівкою. В експерименті було досліджено вплив локального контактного охолодження ока на динаміку температури в передній камері та склоподібному тілі. Локальне охолодження очей кроликів протягом 10 хв з температурою  $-20^{\circ}\text{C}$  проводили в двох групах: в одній через закриті повіки, в другій — безпосередньо через рогівку. Середнє зниження температури відносно температури тіла у передній камері та вітреальній порожнині ока у групі з охолодженням через повіки склало 10 та  $4,2^{\circ}\text{C}$  відповідно, а у групі з охолодженням безпосередньо рогівки — 20 і  $8,5^{\circ}\text{C}$  відповідно. Результати дослідження показали, що застосування локального охолодження, навіть без безпосереднього контакту з рогівкою, може істотно знижувати температуру в передній камері ока та середній частині склоподібного тіла у кроликів. Автори пропонують використовувати цей метод охолодження ока для боротьби з внутрішньоочним запаленням. Наші дані в певній мірі співвідносяться з результатами цієї роботи, хоч ми і не проводили вимірювання температури інтраокулярно. Після використання в нашому дослідженні транспальпебрального підходу та позитивної температури охолоджувальної пластини ( $10^{\circ}\text{C}$ ) на 10-й хвилині охолодження було досягнуто зниження температури зовнішньої поверхні ока експериментальних тварин в проекції добре васкуляризованого циліарного тіла з  $34,2$  до  $29,6^{\circ}\text{C}$ , а на 30-й хвилині — до  $28,9^{\circ}\text{C}$ . На нашу думку, цей ефект повинен також супроводжуватись зниженням температури вологи передньої камери ока, але меншою мірою, ніж в попередніх дослідженнях із використанням для охолодження негативних температур.

У нашому дослідженні протягом перших 10 хв охолодження структур переднього відділу ока відбувалось найбільш швидко. Зниження температури поверхні ока склало  $4,6^{\circ}\text{C}$  порівняно з вихідними значеннями. Наступні 20 хв також спостерігалось зниження температури поверхні ока, але швидкість охолодження зменшилась. Так, різниця між температурою поверхні ока на 10- та 30-й хвилині склала  $0,7^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0,01$ ). Таким чином, під час штучного контактного 30-хвилинного охолодження ока через закриті повіки та при постійній температурі поверхні охо-

while the initial temperature level was not reached and the difference remained at  $0.7^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0.01$ ).

At the 30<sup>th</sup> minute after the cold exposure cessation, the increase in the ocular surface temperature stopped and there was a slight decrease down to  $33.3^{\circ}\text{C}$  ( $\text{SD} = 1.09$ ;  $p = 0.2$ ).

At the 40<sup>th</sup> minute, the temperature increased again by  $0.1^{\circ}\text{C}$ , but insignificantly to  $33.4^{\circ}\text{C}$  ( $\text{SD} = 0.9$ ;  $p = 0.50$ ). At the same time, there was a strong difference with the initial temperature before cooling of  $0.8^{\circ}\text{C}$  ( $p < 0.01$ ).

The dynamics of the ocular surface temperature of the rabbit in the ciliary body projection is shown in Fig. 4.

Local artificial hypothermia of the eye, unlike general hypothermia of the body, does not lead to the development of severe complications of internal organs and can be achieved quite easily in different ways, so its use is promising. For example, during vitreoretinal surgery, due to controlling the temperature of the irrigation fluid entering the eye, it is possible to reduce the temperature of the vitreous cavity to the target level and provide cooling of intraocular structures [2, 27]. Intraocular structures can be cooled through closed eyelids, avoiding direct contact with the surface of the eye, which increases the safety of local hypothermia, for example, in patients with uveitis for anti-inflammatory purposes, as well as in patients after ophthalmic surgery to reduce the risk of inflammation and hemorrhagic complications in the postoperative period.

To choose a cooling method, we have paid an attention to the paper of J.M. Katsimpris *et al.* [18], which demonstrated the effectiveness of temperature reduction of intraocular structures without direct contact with the cornea. The experiment investigated the effect of local contact cooling of the eye on the temperature dynamics in the anterior chamber and vitreous body. The local cooling of the rabbit eyes for 10 minutes at  $-20^{\circ}\text{C}$  was performed in two groups: in one group it was performed through the closed eyelids and in the other group – directly through the cornea. The average temperature decrease relative to body temperature in the anterior chamber and vitreous cavity of the eye in the group with cooling through the eyelids was 10 and  $4.2^{\circ}\text{C}$ , respectively, and in the group with cooling directly through the cornea it was 20 and  $8.5^{\circ}\text{C}$ , respectively. The results of the study showed that the use of local cooling, even without direct contact with the cornea, can significantly reduce the temperature in the anterior chamber of the eye and the middle part of the vitreous body in rabbits. The authors propose to





лоджувальної пластини в 10°C було досягнуто зниження температури структур переднього відділу ока понад 5°C, незважаючи на компенсуючий вплив кровообігу в повіках та цилиарному тілі на теплові процеси в поверхневих структурах ока. Слід зазначити, що швидкість зниження температури поверхневих структур ока була нерівномірною, а саме: найбільшою — в перші 10 хв холодого впливу з її поступовим зниженням у наступні 20 хв. Дані спостереження свідчать про залежність між експозицією охолодження та глибиною гіпотермії структур переднього відділу ока.

Відомо, що коливання температури в дуже вузькому діапазоні може забезпечити терапевтичну дію гіпотермії, але і призвести до ушкодження тканин внаслідок гіпертермії. Так, для отримання нейропротекторного ефекту гіпотермії достатньо досягти зниження температури тіла лише на 1–2°C. Зокрема, у дорослих без свідомості, які пережили позалікарняну зупинку серця, зниження температури тіла лише на 1–2°C (цільова температура тіла 36°C) було так само ефективно з точки зору неврологічних наслідків і смертності порівняно з традиційною «м'якою» гіпотермією, яка полягає в зниженні температури тіла до 32–34 °C [22]. Навпаки, підвищення температури тіла на 1°C у постгіпоксичний ішемічний період у новонароджених пов'язане із ризиком виникнення неврологічних ускладнень [19]. Отже, використання для охолодження структур передньої камери ока низьких позитивних температур при транспальпебральному підході виглядає цілком виправдано. Запропонований нами режим охолодження з використанням транспальпебрального підходу дозволив досягти зниження температури поверхневих структур ока, яке потенційно є достатнім для забезпечення терапевтичного ефекту гіпотермії.

Після припинення охолодження відбувалось швидке відновлення температури поверхні ока. Слід зазначити, що найбільшу швидкість відігріву поверхневих структур ока фіксували протягом перших 10 хв після зупинки охолодження (температура зросла на 3,9°C за 10 хв) з поступовим більш повільним відновленням температури протягом наступних 30 хв (температура зросла лише на 0,6°C за 30 хв). При цьому за 40 хв після припинення холодого впливу не відбулось повного відновлення температури поверхні ока до рівня початкової. Таким чином, відновлення температури поверхневих структур ока після 30-хвилинного транспальпебрального охолодження також відбувається нерівномірно, а саме: перші 10 хв температура найбільш швид-

use this method for cooling the eye to fight an intraocular inflammation. Our data correlate to some extent with the results of this research, although we did not measure the temperature intraocularly. After the use of the transpalpebral approach in our study and a positive temperature of the cooling plate (10°C), the temperature of the ocular outer surface of the experimental animals in the projection of a well-vascularized ciliary body was reduced from 34.2 to 29.6°C at the 10<sup>th</sup> minute of cooling and to 28.9°C at the 30th minute. We believe this effect should also be accompanied by a temperature reduction in the aqueous humor in the ocular anterior chamber, but to a lesser extent than in previous studies using negative temperatures for cooling.

In our study, during the first 10 minutes, the cooling of the structures of the ocular anterior part was the most rapid. The decrease in ocular surface temperature was 4.6°C compared to the initial values. The next 20 minutes also showed a reduction of the ocular surface temperature, but the cooling rate decreased. Thus, the difference between the ocular surface temperature at 10 and 30 minutes was 0.7°C ( $p < 0.01$ ). So, during the artificial contact cooling of the eye for 30 minutes through closed eyelids and at a constant surface temperature of the cooling plate of 10°C, a decrease of more than 5°C in the temperature of the eye anterior part structures was achieved, despite the compensating effect of blood circulation in the eyelids and ciliary body on thermal processes in the ocular surface structures. It should be noted that the rate of decrease in the temperature of the ocular surface structures was uneven, in particular, it was the highest in the first 10 minutes of cold exposure with its gradual decrease in the next 20 minutes. These observations testify to a dependence between the cooling exposure and the depth of hypothermia of the anterior eye structures.

It is known that temperature fluctuations within a very narrow range can provide a therapeutic effect of hypothermia, but can also lead to tissue damage due to hyperthermia. Thus, to obtain the neuroprotective effect of hypothermia, it is sufficient to achieve a decrease in body temperature of only 1–2°C. In particular, in unconscious adults who survived out-of-hospital cardiac arrest, a decrease in body temperature of only 1–2°C (target body temperature 36°C) was just as effective in terms of neurological outcomes and mortality as traditional 'mild' hypothermia, which consists in body temperature reduction to 32–34°C [22]. On the contrary, a 1°C increase in body temperature during the posthypoxic ischemic period in newborns is associated with



ко відновлюється, що створює умови виникнення небажаних судинних реакцій, які потенційно можуть призводити до ускладнень, наприклад, геморагічних. Для уникнення побічних ефектів швидкого відігріву структур ока при практичному використанні доцільно зменшити швидкість відновлення температури, що можливо досягти після припинення охолоджувального впливу шляхом поступового підвищення температури рідини, яка циркулює у зовнішньому контурі приладу для охолодження.

У нашому дослідженні в постгіпотермічному періоді ми не спостерігали будь-яких пошкоджень повік, кон'юнктиви, рогівки та внутрішньоочних структур, а також інших побічних ефектів впливу охолодження на тканини ока. Отже, результати апробації розробленого термоелектричного приладу для контрольованого контактного транспальпєбрального охолодження структур ока в експерименті продемонстрували простоту та безпеку його використання. Керованість процесу охолодження структур ока також може бути досягнута використанням не лише контактних методів вимірювання епібульбарної температури, як в даному дослідженні, але і безконтактним методом інфрачервоної термографії, що додатково зменшить ризики побічних ефектів за рахунок виключення будь-якого контакту з поверхнею ока в процесі охолодження [32].

Проведені дослідження динаміки епібульбарної температури в процесі штучного 30-хвилинного охолодження ( $10^{\circ}\text{C}$ ) очей здорових кроликів показали можливість досягнення потенційно терапевтичного рівня гіпотермії структур ока при використанні найбільш безпечного транспальпєбрального підходу. Для визначення оптимального режиму штучного транспальпєбрального охолодження ока та відновлення температури його структур потрібні подальші експериментальні дослідження динаміки теплообміну ока. Подальші дослідження, в тому числі на експериментальній моделі внутрішньоочного запалення, дозволять обґрунтувати доцільність використання локальної гіпотермії, досягнутої шляхом штучного локального транспальпєбрального охолодження ока, з терапевтичною метою в офтальмології.

## Висновки

1. Штучне контактне 30-хвилинне охолодження ока кролика з постійною температурою в  $10^{\circ}\text{C}$  через закриті повіки супроводжується зниженням температури поверхні ока в проекції циліарного тіла на понад  $5^{\circ}\text{C}$  з нерівномірною швидкістю. Так, зниження епібульбарної температури

a risk of neurological complications [19]. In this way, the use of low positive temperatures for cooling the structures of the ocular anterior chamber with the transpalpebral approach seems to be quite justified. Our proposed cooling regimen using the transpalpebral approach allowed us to achieve a decrease in the temperature of the ocular surface structures, which is potentially sufficient to ensure the therapeutic effect of hypothermia.

After the cooling stopped, the ocular surface temperature rapidly recovered. It should be noted that the highest rate of warming of the ocular surface structures was recorded during the first 10 minutes after the cessation of cooling (temperature increased by  $3.9^{\circ}\text{C}$  in 10 minutes) with a gradual slower recovery of temperature over the next 30 minutes (temperature increased by only  $0.6^{\circ}\text{C}$  in 30 minutes). At the same time, 40 minutes after the cessation of cold exposure, the ocular surface temperature did not fully recover to the level of the initial one. Like so, the recovery of the temperature of the ocular surface structures after 30 minutes of transpalpebral cooling is also uneven, in particular, the temperature recovers most rapidly in the first 10 minutes, which creates conditions for the occurrence of undesirable vascular reactions that can potentially lead to complications, such as hemorrhage. To avoid side effects of rapid warming of the ocular structures in practical use, it is advisable to reduce the rate of temperature recovery, which can be achieved after the cooling effect is stopped by gradually increasing the temperature of the liquid circulating in the external circuit of the cooling device.

In our study, we did not observe any damage to the eyelids, conjunctiva, cornea, and intraocular structures in the posthypothermic period, as well as other side effects of cooling on eye tissues. Thus, the results of testing the developed thermoelectric device for controlled contact transpalpebral cooling of eye structures in the experiment demonstrated the simplicity and safety of its use. The controllability of the cooling of eye structures can also be achieved by using not only contact methods of measuring epibulbar temperature, as in this study, but also by non-contact infrared thermography, which will further reduce the risks of side effects by eliminating any contact with the ocular surface during the cooling [32].

The studies of the dynamics of epibulbar temperature during artificial 30-minute cooling ( $10^{\circ}\text{C}$ ) of the eyes of healthy rabbits showed the possibility of achieving a potentially therapeutic level of hypothermia of the ocular structures using the safest transpalpebral approach. To determine the optimal regimen of artificial transpalpebral cooling of the



протягом перших 10 хв склало 4,6°C, а протягом наступних 20 хв — лише 0,7 °С.

2. Відновлення епібульбарної температури після штучного 30-хвилинного транспальпебрально охолодження ока кролика з постійною температурою в 10°C відбувається нерівномірно. Так, протягом перших 10 хв після припинення холодого впливу відбувається швидке відновлення температури поверхні ока в проекції циліарного тіла на 3,9°C з подальшим уповільненим відігрівом поверхні ока лише на 0,6°C протягом наступних 30 хв.

3. Транспальпебральне контактне кероване охолодження ока є простим та безпечним способом зниження температури структур переднього відділу ока, дозволяє досягти потенційно терапевтичного рівня їх охолодження, що обумовлює перспективність використання корисних властивостей штучної локальної гіпотермії в офтальмології.

*Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П.Філатова НАМН України» (Номер держреєстрації 0122U001492).*

*Автори підтверджують, що вони не мають потенційних конфліктів інтересів.*

## Література

1. Anatyshuk L, Pasechnikova N, Naumenko V, et al. Thermoelectric device for contact cooling of the human eye. *Phys Chem Sol State*. 2020; 21(1): 140–5.
2. Anatyshuk L, Pasychnikova N, Naumenko V, et al. Prospects of temperature management in vitreoretinal surgery. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2021; 11(2): 117–21.
3. Anatyshuk L, Pasychnikova N, Zadorozhnyy O, et al. Original device and approaches to the study of temperature distribution in various eye segments (experimental study). *Oftalmol Zh*. 2015; (6): 50–3.
4. Anatyshuk L, Zadorozhnyy O, Naumenko V, et al. Vitreoretinal surgery with temperature management: a preliminary study in rabbits. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2023; 13(3): 126–33.
5. Andrews P, Verma V, Healy M, et al. Targeted temperature management in patients with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage, or acute ischaemic stroke: consensus recommendations. *Br J Anaesth*. 2018; 121(4): 768–75.
6. Deng H, Hang H, Cheng D, et al. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke*. 2003; 34(10): 2495–501.
7. Diestel A, Roessler J, Berger F, et al. Hypothermia downregulates inflammation but enhances IL-6 secretion by stimulated endothelial cells. *Cryobiology*. 2008; 57(3): 216–22.

eye and restore the temperature of its structures, further experimental studies of the dynamics of heat exchange in the eye are required. Future studies, including those in an experimental model of intraocular inflammation, will allow to substantiate the feasibility of using local hypothermia achieved by artificial local transpalpebral cooling of the eye for therapeutic purposes in ophthalmology.

## Conclusions

1. Artificial contact cooling of the rabbit eye for 30 minutes with a constant temperature of 10°C through closed eyelids is accompanied by a decrease in the ocular surface temperature in the ciliary body projection by more than 5°C at an uneven rate. Thus, the reduction of epibulbar temperature during the first 10 minutes was 4.6°C, and over the next 20 minutes it was only 0.7°C.

2. The recovery of epibulbar temperature after artificial 30-minute transpalpebral cooling of the rabbit eye with a constant temperature of 10°C is uneven. Thus, during the first 10 minutes after the cessation of cold exposure, there is a rapid recovery of the ocular surface temperature in the ciliary body projection by 3.9°C, followed by a slow warming of the ocular surface by only 0.6°C over the next 30 minutes.

3. Transpalpebral contact controlled cooling of the eye is a simple and safe way to reduce the temperature of the ocular anterior segment structures, allows the achieving of a potentially therapeutic level of cooling, which leads to the prospect of using the beneficial properties of artificial local hypothermia in ophthalmology.

*The study was performed as part of the research studies of State Institution ‘The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine’ (State Registration Number 0122U001492).*

*No potential conflicts of interest have been declared by the authors.*

## References

1. Anatyshuk L, Pasechnikova N, Naumenko V, et al. Thermoelectric device for contact cooling of the human eye. *Phys Chem Sol State*. 2020; 21(1): 140–5.
2. Anatyshuk L, Pasychnikova N, Naumenko V, et al. Prospects of temperature management in vitreoretinal surgery. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2021; 11(2): 117–21.
3. Anatyshuk L, Pasychnikova N, Zadorozhnyy O, et al. Original device and approaches to the study of temperature distribution



8. Dimar JR, Shields CB, Zhang YP, et al. The role of directly applied hypothermia in spinal cord injury. *Spine*. 2000; 25(18): 2294–302.
9. Dorokhova O, Zborovska O, Meng G, et al. Temperature of the ocular surface in the projection of the ciliary body in rabbits. *Oftalmol Zh*. 2020; (2): 65–9.
10. Fujishima H, Yagi Y, Toda I, et al. Increased comfort and decreased inflammation of the eye by cooling after cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 1995; 119(3): 301–6.
11. González-Ibarra FP, Varon J, López-Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Front Neurol*. [Internet]. 2011 Feb 03 [cited 2024 Sep 4]; 2: 4. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2011.00004/full>
12. Han HS, Qiao Y, Karabiyikoglu M, et al. Influence of mild hypothermia on inducible nitric oxide synthase expression and reactive nitrogen production in experimental stroke and inflammation. *J Neurosci*. 2002; 22(10): 3921–8.
13. Huet O, Kinirons B, Dupic L, et al. Induced mild hypothermia reduces mortality during acute inflammation in rats. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51(9): 1211–6.
14. Jabbour NM, Schepens CL, Buzney SM. Local ocular hypothermia in experimental intraocular surgery. *Ophthalmology*. 1988; 95: 1685–90.
15. Jackson TC, Kochanek PM. A new vision for therapeutic hypothermia in the era of targeted temperature management: a speculative synthesis. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2019; 9(1): 13–47.
16. Jackson TC, Manole MD, Kotermanski SE, et al. Cold stress protein RBM3 responds to temperature change in an ultra-sensitive manner in young neurons. *Neuroscience*. 2015; 305: 268–78.
17. Jiang L, Wan W, Xun Y, et al. Effect of hypothermic perfusion on phacoemulsification in cataract patients complicated with uveitis: a randomised trial. *BMC Ophthalmol*. [Internet]. 2020 June 16 [cited 2024 Sep 4] 2020; 20(1): 232. Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-020-01507-9#citeas>
18. Katsimpris JM, Xirou T, Paraskevopoulos K, et al. Effect of local hypothermia on the anterior chamber and vitreous cavity temperature: *in vivo* study in rabbits. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2003; 220(3): 148–51.
19. Laptok A, Tyson J, Shankaran S, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics*. 2008; 122: 491–9.
20. Markota A, Gosak M, Duh M, et al. Temperature management and its role in cardiac arrest patients – a review. *Signa Vitae*. 2022; 18(3): 11–8.
21. Meybohm P, Gruenewald M, Albrecht M, et al. Hypothermia and postconditioning after cardiopulmonary resuscitation reduce cardiac dysfunction by modulating inflammation, apoptosis and remodeling. *PloS One*. [Internet]. 2009 Oct 26 [cited 2024 Sep 4] 2009; 4(10): e7588. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0007588>
22. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med*. 2013; 369(23): 2197–206.
23. Prandini MN, Filho AN, Lapa AJ, et al. Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leukocytes infiltration in induced brain inflammation. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005; 63: 779–84.
24. Refinetti R. Circadian rhythmicity of body temperature and metabolism. *Temperature*. 2020; 7(4): 321–62.
25. Rinkoff J, Macheimer R, Hida T, et al. Temperature-dependent light damage to the retina. *Am J Ophthalmol*. 1986; 102(4): 452–62.
26. Romano MR, Romano V, Mauro A, et al. The effect of temperature changes in vitreoretinal surgery. *Transl Vis Sci Technol*. [Internet]. 2016 Feb [cited 2024 Sep 4] 2016; 5(1): 4. Available from: <https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2491457>
- in various eye segments (experimental study). *Oftalmol Zh*. 2015; (6): 50–3.
4. Anatyshchuk L, Zadorozhnyy O, Naumenko V, et al. Vitreoretinal surgery with temperature management: a preliminary study in rabbits. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2023; 13(3): 126–33.
5. Andrews P, Verma V, Healy M, et al. Targeted temperature management in patients with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage, or acute ischaemic stroke: consensus recommendations. *Br J Anaesth*. 2018; 121(4): 768–75.
6. Deng H, Hang H, Cheng D, et al. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke*. 2003; 34(10): 2495–501.
7. Diestel A, Roessler J, Berger F, et al. Hypothermia downregulates inflammation but enhances IL-6 secretion by stimulated endothelial cells. *Cryobiology*. 2008; 57(3): 216–22.
8. Dimar JR, Shields CB, Zhang YP, et al. The role of directly applied hypothermia in spinal cord injury. *Spine*. 2000; 25(18): 2294–302.
9. Dorokhova O, Zborovska O, Meng G, et al. Temperature of the ocular surface in the projection of the ciliary body in rabbits. *Oftalmol Zh*. 2020; (2): 65–9.
10. Fujishima H, Yagi Y, Toda I, et al. Increased comfort and decreased inflammation of the eye by cooling after cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 1995; 119(3): 301–6.
11. González-Ibarra FP, Varon J, López-Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Front Neurol*. [Internet]. 2011 Feb 03 [cited 2024 Sep 4]; 2: 4. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2011.00004/full>
12. Han HS, Qiao Y, Karabiyikoglu M, et al. Influence of mild hypothermia on inducible nitric oxide synthase expression and reactive nitrogen production in experimental stroke and inflammation. *J Neurosci*. 2002; 22(10): 3921–8.
13. Huet O, Kinirons B, Dupic L, et al. Induced mild hypothermia reduces mortality during acute inflammation in rats. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51(9): 1211–6.
14. Jabbour NM, Schepens CL, Buzney SM. Local ocular hypothermia in experimental intraocular surgery. *Ophthalmology*. 1988; 95: 1685–90.
15. Jackson TC, Kochanek PM. A new vision for therapeutic hypothermia in the era of targeted temperature management: a speculative synthesis. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2019; 9(1): 13–47.
16. Jackson TC, Manole MD, Kotermanski SE, et al. Cold stress protein RBM3 responds to temperature change in an ultra-sensitive manner in young neurons. *Neuroscience*. 2015; 305: 268–78.
17. Jiang L, Wan W, Xun Y, et al. Effect of hypothermic perfusion on phacoemulsification in cataract patients complicated with uveitis: a randomised trial. *BMC Ophthalmol*. [Internet]. 2020 June 16 [cited 2024 Sep 4] 2020; 20(1): 232. Available from: <https://bmcophthalmol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12886-020-01507-9#citeas>
18. Katsimpris JM, Xirou T, Paraskevopoulos K, et al. Effect of local hypothermia on the anterior chamber and vitreous cavity temperature: *in vivo* study in rabbits. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2003; 220(3): 148–51.
19. Laptok A, Tyson J, Shankaran S, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics*. 2008; 122: 491–9.
20. Markota A, Gosak M, Duh M, et al. Temperature management and its role in cardiac arrest patients - a review. *Signa Vitae*. 2022; 18(3): 11–8.
21. Meybohm P, Gruenewald M, Albrecht M, et al. Hypothermia and postconditioning after cardiopulmonary resuscitation reduce cardiac dysfunction by modulating inflammation, apoptosis and remodeling. *PloS One*. [Internet]. 2009 Oct 26 [cited 2024 Sep 4] 2009; 4(10): e7588. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0007588>



27. Romano MR, Vallejo-Garcia JL, Romano V, et al. Thermodynamics of vitreoretinal surgery. *Curr Eye Res.* 2013; 38(3): 371–4.
28. Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, et al. Neuroprotection by therapeutic hypothermia. *Front Neurosci.* [Internet]. 2019 June 11 [cited 2024 Sep 4] 2019; 13: 586. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2019.00586/full>
29. Tamai K, Majima A, Yan C. Effects of local hypothermia on uveal blood flow and postoperative inflammation in vitrectomy. *Jpn J Ophthalmol.* 1995; 39(1): 43–8.
30. Tamai K, Toumoto E, Majima A. Local hypothermia protects the retina from ischaemic injury in vitrectomy. *Brit J Ophthalmol.* 1997; 81(9): 789–94.
31. Yenari MA, Han HS. Influence of hypothermia on post-ischemic inflammation: role of nuclear factor kappa B (NFκB). *Neurochem Int.* 2006; 49(2): 164–9.
32. Zadorozhnyy OS, Savin NV, Buiko AS. Improving the technique for controlled cryogenic destruction of conjunctival tumors located in the projection of the ciliary body onto the sclera: A preliminary report. *Oftalmol Zh.* 2018; (5): 60–5.
22. Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33°C versus 36°C after cardiac arrest. *N Engl J Med.* 2013; 369(23): 2197–206.
23. Prandini MN, Filho AN, Lapa AJ, et al. Mild hypothermia reduces polymorphonuclear leukocytes infiltration in induced brain inflammation. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005; 63: 779–84.
24. Refinetti R. Circadian rhythmicity of body temperature and metabolism. *Temperature.* 2020; 7(4): 321–62.
25. Rinkoff J, Macheimer R, Hida T, et al. Temperature-dependent light damage to the retina. *Am J Ophthalmol.* 1986; 102(4): 452–62.
26. Romano MR, Romano V, Mauro A, et al. The effect of temperature changes in vitreoretinal surgery. *Transl Vis Sci Technol.* [Internet]. 2016 Feb [cited 2024 Sep 4] 2016; 5(1): 4. Available from: <https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2491457>
27. Romano MR, Vallejo-Garcia JL, Romano V, et al. Thermodynamics of vitreoretinal surgery. *Curr Eye Res.* 2013; 38(3): 371–4.
28. Sun YJ, Zhang ZY, Fan B, et al. Neuroprotection by therapeutic hypothermia. *Front Neurosci.* [Internet]. 2019 June 11 [cited 2024 Sep 4] 2019; 13: 586. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2019.00586/full>
29. Tamai K, Majima A, Yan C. Effects of local hypothermia on uveal blood flow and postoperative inflammation in vitrectomy. *Jpn J Ophthalmol.* 1995; 39(1): 43–8.
30. Tamai K, Toumoto E, Majima A. Local hypothermia protects the retina from ischaemic injury in vitrectomy. *Brit J Ophthalmol.* 1997; 81(9): 789–94.
31. Yenari MA, Han HS. Influence of hypothermia on post-ischemic inflammation: role of nuclear factor kappa B (NFκB). *Neurochem Int.* 2006; 49(2): 164–9.
32. Zadorozhnyy OS, Savin NV, Buiko AS. Improving the technique for controlled cryogenic destruction of conjunctival tumors located in the projection of the ciliary body onto the sclera: A preliminary report. *Oftalmol Zh.* 2018; (5): 60–5.