

DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2026-36-09>

УДК: 616.831-005.8:616-092:616-002:616-036.8



OPEN ACCESS

Гострий ішемічний інсульт як модель імунометаболічної дезадаптації та гострого стерильного запалення: від ішемії до резольції, репарації та реабілітації

Білецька О.М., <https://orcid.org/0009-0006-1828-9916>, e-mail: om.biletska@knu.edu.ua

Латогуз С.І., <https://orcid.org/0000-0002-2222-932X>, e-mail: si.latohez@knu.edu.ua

Горячий Є.В., <https://orcid.org/0000-0002-2278-6513>, e-mail: yv.hariachyi@knu.edu.ua

Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Acute ischemic stroke as a model of immunometabolic maladaptation and acute sterile inflammation: from ischemia to resolution, repair, and rehabilitation

Biletska O.M., <https://orcid.org/0009-0006-1828-9916>, e-mail: om.biletska@knu.edu.ua

Latohez S.I., <https://orcid.org/0000-0002-2222-932X>, e-mail: si.latohez@knu.edu.ua

Haryachiy Ye.V., <https://orcid.org/0000-0002-2278-6513>, e-mail: ryv.hariachyi@knu.edu.ua

Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

нейрозапалення, молекулярні патерни, асоційовані з ушкодженням (DAMs), NLRP3-інфламасома, резольція запалення, нейросудинна одиниця, нейропластичність.

Для кореспонденції:

Білецька Ольга Михайлівна

Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра спортивної, фізичної та реабілітаційної медицини, фізичної терапії, ерготерапії; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: om.biletska@knu.edu.ua

© Білецька О.М., Латогуз С.І.,
Горячий Є.В., 2026

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Незважаючи на значний прогрес реперфузійної терапії, гострий ішемічний інсульт (ГІІ) залишається однією з провідних причин смертності та інвалідизації. Відновлення мозкового кровотоку не завжди забезпечує сприятливий функціональний результат, що свідчить про важливу роль вторинних механізмів ушкодження. Ішемічне ушкодження нині розглядають як пускову подію гострого стерильного запалення, тоді як ГІІ переважно розвивається на тлі хронічної імунометаболічної дезадаптації, пов'язаної з метаболічним синдромом, цукровим діабетом, атеросклерозом і старінням.

Мета роботи – узагальнити сучасні дані щодо ролі гострого стерильного запалення у патогенезі ГІІ, інтегрувати молекулярні, клітинні, нейроендокринні та імунометаболічні механізми ішемічного й реперфузійного ушкодження та окреслити перспективні напрями лікування й реабілітації.

Матеріали та методи. Проведено наративний аналіз сучасних експериментальних, клінічних і трансляційних досліджень, систематичних оглядів, метааналізів і міжнародних рекомендацій, присвячених нейрозапаленню, реперфузійному ушкодженню, імунометаболічній адаптації, резольції запалення та післяінсультному відновленню.

Результати. Показано, що DAMP-опосередкована активація вродженого імунітету, дисфункція нейросудинної одиниці, системна імунна відповідь, нейроендокринна регуляція та перебудова енергетичного обміну формують єдину фазову адаптивну відповідь, результат якої визначається своєчасним переходом від ефекторної фази запалення до його резольції, репарації та нейропластичності. Обґрунтовано доцільність розгляду лікування й реабілітації як взаємопов'язаних етапів безперервного процесу відновлення.

Висновки. Гострий ішемічний інсульт доцільно розглядати як клінічну модель послідовного переходу від хронічної імунометаболічної дезадаптації до гострого стерильного запалення, його резольції, репарації та нейропластичності. Такий підхід об'єднує сучасні молекулярні, клітинні та імунометаболічні уявлення та створює патофізіологічне підґрунтя для розробки персоналізованих стратегій лікування та реабілітації.

Для цитування:

Білецька О.М., Латогуз С.І., Горячий Є.В. Гострий ішемічний інсульт як модель імунометаболічної дезадаптації та гострого стерильного запалення: від ішемії до резольції, репарації та реабілітації. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*. 2026. Т. 13, № 4(36). С. 665–681. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2026-36-09>

Key words:

neuroinflammation, damage-associated molecular patterns (DAMPs), NLRP3 inflammasome, inflammation resolution, neurovascular unit, neuroplasticity.

For correspondence:

Biletska Olha Mykhailivna

Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Department of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Physical Therapy, Occupational Therapy; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: om.biletska@knu.edu.ua

© Biletska O.M., Latochuz S.I.,
Haryachiy Ye.V., 2026

ABSTRACT

Background. Despite substantial advances in reperfusion therapy, acute ischemic stroke (AIS) remains one of the leading causes of mortality and long-term disability worldwide. Restoration of cerebral blood flow does not always result in favorable functional outcomes, highlighting the critical contribution of secondary injury mechanisms. Ischemic brain injury is now recognized as the initiating event of acute sterile inflammation, whereas AIS commonly develops on the background of chronic immunometabolic maladaptation associated with metabolic syndrome, diabetes mellitus, atherosclerosis, and aging.

Purpose – to summarize current evidence on the role of acute sterile inflammation in the pathogenesis of AIS, integrate the molecular, cellular, neuroendocrine, and immunometabolic mechanisms underlying ischemic and reperfusion injury, and outline promising directions for future therapeutic and rehabilitation strategies.

Materials and Methods. A narrative review of contemporary experimental, clinical, and translational studies, systematic reviews, meta-analyses, and international guidelines addressing neuroinflammation, reperfusion injury, immunometabolic adaptation, inflammation resolution, and post-stroke recovery was performed.

Results. Current evidence indicates that DAMP-mediated activation of innate immunity, neurovascular unit dysfunction, systemic immune responses, neuroendocrine regulation, and metabolic reprogramming constitute a coordinated phase-dependent adaptive response. The biological outcome largely depends on the timely transition from the effector phase of inflammation to its resolution, tissue repair, and neuroplasticity. This concept supports considering treatment and rehabilitation as interconnected stages of a continuous recovery process rather than separate therapeutic interventions.

Conclusions. Acute ischemic stroke may be regarded as a clinical model of the sequential transition from chronic immunometabolic maladaptation to acute sterile inflammation, followed by inflammation resolution, tissue repair, and neuroplasticity. This integrative concept unifies current molecular, cellular, neuroendocrine, and immunometabolic perspectives and provides a pathophysiological framework for the development of personalized therapeutic and rehabilitation strategies.

For citation:

Biletska OM, Latochuz SI, Haryachiy YeV. Acute ischemic stroke as a model of immunometabolic maladaptation and acute sterile inflammation: from ischemia to resolution, repair, and rehabilitation. *Psychiatry, Neurology and Medical Psychology*. 2026;13(4(36)):665–681. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2026-36-09>

ВСТУП

Гострий ішемічний інсульт (ГІІ) залишається однією з провідних причин смертності, інвалідизації та тривалої втрати якості життя у світі [1]. Запровадження внутрішньовенної тромболітичної терапії та механічної тромбектомії переконливо підтвердило ключове значення раннього відновлення церебральної перфузії для збереження ішемічної пенумбри [2, 3]. Водночас навіть своєчасна реканалізація не завжди забезпечує сприятливий функціональний результат, що свідчить про важливу роль вторинних механізмів ушкодження, зокрема реперфузійного ушкодження, нейрозапалення, дисфункції нейросудинної одиниці та порушення процесів відновлення [4, 5, 6].

Сучасні дослідження показали, що ішемічне ушкодження є не завершеною патологічною подією, а початком багатозадачної адаптивної відповіді організму. Загибель клітин супроводжується вивільненням молекул небезпеки (damage-associated molecular patterns, DAMPs), які активують механізми гострого стерильного запалення. Ця відповідь координує взаємодію нейронів, клітин нейросудинної одиниці, вродженого імунітету, ендокринної та метаболічної систем і залежно від своєї часової динаміки може як посилювати вторинне ушкодження, так і забезпечувати очищення тканини, репарацію та нейропластичність [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

Водночас у більшості пацієнтів ГІІ виникає не на інтактному біологічному тлі. Метаболічний синдром

INTRODUCTION

Acute ischemic stroke (AIS) remains one of the leading causes of mortality, disability, and prolonged loss of quality of life worldwide [1]. The introduction of intravenous thrombolytic therapy and mechanical thrombectomy has convincingly confirmed the critical importance of early cerebral perfusion restoration for preserving the ischemic penumbra [2, 3]. At the same time, even timely recanalization does not always ensure a favorable functional outcome, highlighting the important role of secondary injury mechanisms, particularly reperfusion injury, neuroinflammation, neurovascular unit dysfunction, and impaired recovery processes [4, 5, 6].

Modern studies have shown that ischemic injury is not a concluded pathological event, but rather the beginning of a multiphasic adaptive response of the body. Cell death is accompanied by the release of damage-associated molecular patterns (DAMPs), which activate the mechanisms of acute sterile inflammation. This response coordinates the interaction of neurons, neurovascular unit cells, innate immunity, and the endocrine and metabolic systems. Depending on its temporal dynamics, it can either exacerbate secondary injury or facilitate tissue clearance, repair, and neuroplasticity [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

However, in most patients, AIS does not occur against an intact biological background. Metabolic syndrome (MS), obesity, insulin resistance (IR), atherosclerosis,

(МС), ожиріння, інсулінорезистентність (ІР), атеросклероз, старіння та інші хронічні стани супроводжуються тривалою імунометаболічною перебудовою, що змінює функціональний стан ендотелію, клітин вродженого імунітету, нейроендокринної регуляції та енергетичного обміну. Такий преморбідний стан визначає індивідуальні особливості гострої постішемічної відповіді, ефективність її резолюції та потенціал функціонального відновлення [14, 15, 16, 17, 18].

Попри значний прогрес у вивченні окремих молекулярних і клітинних механізмів, ішемічне ушкодження, гостре стерильне запалення, його резолюція, репарація, нейропластичність і реабілітація найчастіше розглядаються як відносно самостійні процеси. Натомість сучасні дані дозволяють інтерпретувати їх як послідовні фази єдиного адаптивного континууму, у межах якого ГІ є клінічною моделлю переходу від хронічної імунометаболічної дезадаптації до гострого стерильного запалення, його резолюції та функціонального відновлення.

Метою цього огляду є інтеграція сучасних даних про судинні, нейроімунні, нейроендокринні та імунометаболічні механізми ГІ в єдину патофізіологічну модель, яка поєднує преморбідну імунометаболічну перебудову, гостру DAMP-опосередковану запальну відповідь, її резолюцію, репарацію та нейропластичність, а також визначає можливі напрями розвитку майбутніх патогенетичних стратегій лікування й реабілітації.

Мета роботи – інтеграція сучасних даних про судинні, нейроімунні, нейроендокринні та імунометаболічні механізми ГІ в єдину патофізіологічну модель, що поєднує хронічне низькоінтенсивне запалення, гостру DAMP-опосередковану постішемічну відповідь, її резолюцію та функціональне відновлення, а також окреслення перспектив комплексної патогенетичної терапії й реабілітації.

aging, and other chronic conditions are accompanied by prolonged immunometabolic remodeling, which alters the functional state of the endothelium, innate immune cells, neuroendocrine regulation, and energy metabolism. This premorbid state determines the individual characteristics of the acute post-ischemic response, the effectiveness of its resolution, and the potential for functional recovery [14, 15, 16, 17, 18].

Despite significant progress in studying individual molecular and cellular mechanisms, ischemic injury, acute sterile inflammation, its resolution, repair, neuroplasticity, and rehabilitation are most often considered relatively independent processes. Instead, modern data allow them to be interpreted as sequential phases of a single adaptive continuum, within which AIS serves as a clinical model of the transition from chronic immunometabolic maladaptation to acute sterile inflammation, its resolution, and functional recovery.

The purpose of this review is to integrate current data on the vascular, neuroimmune, neuroendocrine, and immunometabolic mechanisms of AIS into a unified pathophysiological model that combines premorbid immunometabolic remodeling, the acute DAMP-mediated inflammatory response, its resolution, repair, and neuroplasticity, as well as to identify possible directions for the development of future pathogenetic treatment and rehabilitation strategies.

Objective – is to integrate current data on the vascular, neuroimmune, neuroendocrine, and immunometabolic mechanisms of AIS into a unified pathophysiological model that combines chronic low-grade inflammation, the acute DAMP-mediated post-ischemic response, its resolution, and functional recovery, as well as to outline the prospects for comprehensive pathogenetic therapy and rehabilitation.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Огляд виконано як наративне інтегративне дослідження сучасної наукової літератури. Проаналізовано фундаментальні, експериментальні, трансляційні та клінічні дослідження, систематичні огляди, метааналізи й міжнародні рекомендації, присвячені патофізіології ГІ, механізмам стерильного запалення, нейроімунній взаємодії, імунометаболічній адаптації, нейроендокринній регуляції, резолюції запалення, репарації, нейропластичності, лікуванню та реабілітації.

Під час аналізу застосовано системний патофізіологічний підхід, який дозволив розглядати ГІ як послідовність взаємопов'язаних етапів: преморбідної імунометаболічної перебудови, гострої DAMP-опосередкованої стерильної запальної відповіді, її резолюції, репарації та функціонального відновлення. Запропонована модель є авторською концептуальною інтерпретацією сучасних експериментальних і клінічних даних (рис. 1).

1. Гостра ішемія як пусковий механізм стерильного запалення

Гострий ішемічний інсульт розпочинається з раптового припинення мозкового кровотоку, що призводить до швидкого розвитку енергетичного дефіциту, порушення іонного гомеостазу, ексайтотоксичності, оксидативного стресу, та інших хронічних станів, супроводжуваних тривалою імунометаболічною перебудовою, що змінює функціональний стан ендотелію, клітин вродженого імунітету, нейроендокринної регуляції та енергетичного обміну. Такий преморбідний стан визначає індивідуальні особливості гострої постішемічної відповіді, ефективність її резолюції та потенціал функціонального відновлення.

The review was conducted as a narrative integrative study of modern scientific literature. Fundamental, experimental, translational, and clinical studies, systematic reviews, meta-analyses, and international guidelines dedicated to the pathophysiology of acute ischemic stroke (AIS), mechanisms of sterile inflammation, neuroimmune interaction, immunometabolic adaptation, neuroendocrine regulation, resolution of inflammation, repair, neuroplasticity, treatment, and rehabilitation were analyzed.

A systemic pathophysiological approach was applied during the analysis, allowing AIS to be considered as a sequence of interconnected stages: premorbid immunometabolic remodeling, acute DAMP-mediated sterile inflammatory response, its resolution, repair, and functional recovery. The proposed model is the authors' conceptual interpretation of current experimental and clinical data (Fig. 1.).

1. Acute Ischemia as a Trigger of Sterile Inflammation

Acute ischemic stroke begins with a sudden cessation of cerebral blood flow, leading to the rapid development of energy deficit, impaired ion homeostasis, excitotoxicity, oxidative stress, and cell death. However, modern studies

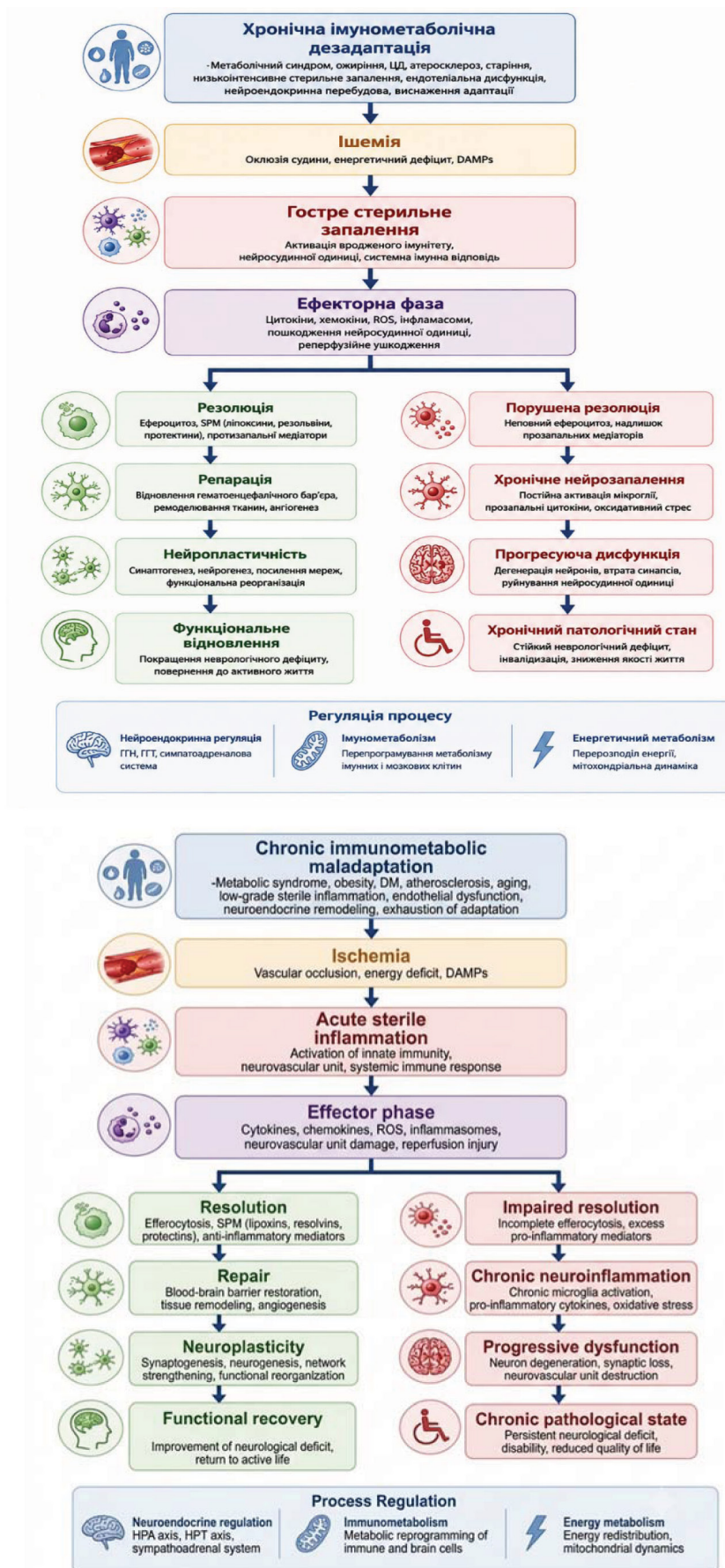


Рис. 1. Інтегративна модель гострого ішемічного інсульту як адаптивного імунометаболічного процесу
 Fig. 1. Integrative model of acute ischemic stroke as an adaptive immunometabolic process

тивного стресу та загибелі клітин. Проте сучасні дослідження свідчать, що ішемічне ушкодження є лише початковою подією значно складнішого біологічного процесу. Уже в перші хвилини після виникнення ішемії активуються механізми вродженого імунітету, які запускають гостре стерильне запалення – закономірну адаптивну відповідь організму на тканинне ушкодження [3, 4, 5, 6, 24].

На відміну від інфекційного процесу, післяішемічне запалення формується без участі патогенів. Його активація відбувається у відповідь на вивільнення внутрішньоклітинних молекул небезпеки (damage-associated molecular patterns, DAMPs), які стають універсальними сигналами тканинного ушкодження та координують запуск місцевої й системної імунної відповіді [5, 19].

1.1. DAMP-сигналізація як універсальний механізм розпізнавання ушкодження

До основних DAMP належать білок групи високої мобільності (HMGB1), АТФ, білки теплового шоку, S100-протеїни, мітохондріальна ДНК та компоненти позаклітинного матриксу. Взаємодіючи з Toll-подібними рецепторами, рецепторами для кінцевих продуктів глікування (RAGE) та іншими рецепторами розпізнавання небезпеки, вони активують сигнальні шляхи NF-κB, інфламасоми та синтез прозапальних цитокінів [5, 7, 9, 19].

Таким чином, DAMP-сигналізація є універсальним механізмом, який переводить локальне ішемічне ушкодження у координовану системну імунозапальну відповідь.

1.2. Нейросудинна одиниця як центральний об'єкт післяішемічного ушкодження

Стерильне запалення розгортається в межах нейросудинної одиниці, яка об'єднує нейрони, астроцити, мікроглію, ендотеліальні клітини, перичити та компоненти позаклітинного матриксу. У нормі вона забезпечує нейросудинне сполучення, підтримання гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) й метаболічний гомеостаз мозку [4].

Ішемія швидко порушує взаємодію між цими клітинами. Активація мікроглії, дисфункція ендотелію, підвищення проникності ГЕБ, залучення периферичних імунних клітин і зміни міжклітинної сигналізації формують локальне мікрооточення, в якому визначається подальший перебіг післяішемічного процесу [5, 6, 21].

1.3. Вроджений імунітет координує ранню відповідь на ішемію

Першими на ішемічне ушкодження реагують резидентні клітини вродженого імунітету – насамперед мікроглія. Вони швидко активуються, продукують цитокіни, хемокіни та інші сигнальні молекули, які координують місцеву запальну відповідь і рекрутують периферичні імунні клітини [5, 6, 8].

У наступні години до ішемічного вогнища мігрують нейтрофіли, моноцити та інші клітини вродженого імунітету. Вони беруть участь в елімінації некротизованих тканин, однак одночасно можуть посилювати оксидативний стрес, ушкодження ГЕБ й вторинне ушкодження нейронів. Біологічне значення цієї відповіді визначається не лише її інтенсивністю, а насамперед своєчасністю подальшого переходу до резолюції [6, 8, 20, 21, 22].

1.4. Гостре стерильне запалення як адаптивна відповідь

Сучасні уявлення розглядають післяішемічне запалення не як побічний наслідок клітинної загибелі, а як

indicate that ischemic injury is only the initial event of a much more complex biological process. Within the first minutes of ischemia, innate immune mechanisms are activated, triggering acute sterile inflammation a natural adaptive response of the body to tissue injury [3, 4, 5, 6, 24].

Unlike an infectious process, post-ischemic inflammation develops without the involvement of pathogens. Its activation occurs in response to the release of intracellular damage-associated molecular patterns (DAMPs), which act as universal signals of tissue damage and coordinate the initiation of local and systemic immune responses [5, 19].

1.1. DAMP Signaling as a Universal Mechanism of Injury Recognition

Major DAMPs include high mobility group box 1 (HMGB1) protein, ATP, heat shock proteins, S100 proteins, mitochondrial DNA, and extracellular matrix components. Interacting with Toll-like receptors, receptors for advanced glycation end products (RAGE), and other pattern recognition receptors, they activate NF-κB signaling pathways, inflammasomes, and the synthesis of proinflammatory cytokines [5, 7, 9, 19].

Thus, DAMP signaling is a universal mechanism that translates local ischemic injury into a coordinated systemic immunoinflammatory response.

1.2. The Neurovascular Unit as the Central Target of Post-Ischemic Injury

Sterile inflammation unfolds within the neurovascular unit, which integrates neurons, astrocytes, microglia, endothelial cells, pericytes, and extracellular matrix components. Normally, it ensures neurovascular coupling, maintenance of the blood-brain barrier, and metabolic homeostasis of the brain [4].

Ischemia rapidly disrupts the interaction between these cells. Microglial activation, endothelial dysfunction, increased blood-brain barrier permeability, recruitment of peripheral immune cells, and changes in intercellular signaling form a local microenvironment that determines the subsequent course of the post-ischemic process [5, 6, 21].

1.3. Innate Immunity Coordinates the Early Response to Ischemia

Resident cells of innate immunity—primarily microglia—are the first to react to ischemic injury. They rapidly activate, producing cytokines, chemokines, and other signaling molecules that coordinate the local inflammatory response and recruit peripheral immune cells [5, 6, 8].

In the following hours, neutrophils, monocytes, and other innate immune cells migrate to the ischemic focus. They participate in the elimination of necrotic tissue, but at the same time can exacerbate oxidative stress, blood-brain barrier damage, and secondary neuronal injury. The biological significance of this response is determined not only by its intensity but primarily by the timeliness of its subsequent transition to resolution [6, 8, 20, 21, 22].

1.4. Acute Sterile Inflammation as an Adaptive Response

Modern concepts view post-ischemic inflammation not as a side effect of cell death, but as a predictable adaptive

закономірну адаптивну програму, спрямовану на локалізацію ушкодження, елімінацію некротизованих тканин і створення умов для подальшої репарації [5, 6, 24].

Саме тому гостре стерильне запалення має подвійний характер. За достатньої часової координації воно забезпечує очищення тканини й підготовку до відновлення. Якщо ж ефекторна фаза стає надмірною або затяжною, запальна відповідь перетворюється на важливий чинник вторинного ушкодження мозку.

Узагальнення

Таким чином, гостра ішемія запускає не лише локальне ушкодження мозкової тканини, а й складну програму стерильного запалення, в якій DAMP-сигналізація, нейросудинна одиниця та клітини вродженого імунітету формують єдину координовану відповідь на ушкодження. Подальший перебіг цього процесу значною мірою визначається імунометаболічним станом організму ще до розвитку інсульту, що розглядається у наступному розділі.

2. Хронічна імунометаболічна дезадаптація як передумова гострого стерильного запалення

Традиційні уявлення про ГІІ розглядають його як раптову судинну катастрофу, що виникає після оклюзії мозкової артерії. Проте сучасні дослідження свідчать, що більшість пацієнтів входять у гостру фазу вже на тлі тривалої імунометаболічної перебудови організму, сформованої метаболічним синдромом (МС), ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), атеросклерозом, цукровим діабетом 2 типу (ЦД2) і старінням [14, 15, 16, 17, 25].

Ці стани характеризуються хронічним низькоінтенсивним стерильним запаленням, яке підтримується постійною активацією клітин вродженого імунітету, ендотеліальною дисфункцією, оксидативним стресом та порушенням міжклітинної сигналізації. Внаслідок цього поступово змінюються метаболізм, нейроендокринна регуляція, судинна реактивність і функціональний стан практично всіх органів, включаючи ЦНС [14, 15, 16, 17].

2.1. Імунометаболізм як основа адаптивної відповіді

Сучасна імунологія розглядає запалення не лише як імунний, а й як метаболічний процес. Активація клітин вродженого імунітету супроводжується швидкою перебудовою енергетичного обміну, яка забезпечує їхні ефекторні функції. Перехід до переважного використання аеробного гліколізу, зміни функції мітохондрій, ліпідного й амінокислотного обміну дозволяють підтримувати швидкий синтез АТФ, продукцію цитокінів, фагоцитоз та інші механізми запальної відповіді [14, 15].

Водночас метаболічна перебудова охоплює не лише імунні клітини. Під впливом запалення змінюється енергетичний обмін нейронів, астроцитів, ендотеліальних клітин і периферичних тканин, що свідчить про системний характер імунометаболічної відповіді.

2.2. Нейроендокринна координація імунометаболічної перебудови

Імунометаболічна відповідь формується за безпосередньої участі нейроендокринної системи. Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова та гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна осі, симпатoadреналова система, інсулін, глюкагон та інші гормональні регулятори коор-

program aimed at localizing the injury, eliminating necrotic tissues, and creating conditions for subsequent repair [5, 6, 24].

That is why acute sterile inflammation has a dual nature. With sufficient temporal coordination, it ensures tissue clearance and preparation for recovery. However, if the effector phase becomes excessive or prolonged, the inflammatory response turns into an important factor of secondary brain injury.

Summary

Thus, acute ischemia triggers not only local brain tissue damage but also a complex program of sterile inflammation, in which DAMP signaling, the neurovascular unit, and innate immune cells form a single coordinated response to injury. The further course of this process is largely determined by the immunometabolic state of the body prior to the onset of stroke, which is discussed in the next section.

2. Chronic Immunometabolic Maladaptation as a Prerequisite for Acute Sterile Inflammation

Traditional views on AIS consider it a sudden vascular catastrophe occurring after cerebral artery occlusion. However, modern studies indicate that most patients enter the acute phase already against a background of prolonged immunometabolic remodeling of the body, shaped by metabolic syndrome (MS), obesity, insulin resistance (IR), atherosclerosis, type 2 diabetes mellitus (T2DM), and aging [14, 15, 16, 17, 25].

These conditions are characterized by chronic low-grade sterile inflammation, maintained by constant activation of innate immune cells, endothelial dysfunction, oxidative stress, and impaired intercellular signaling. As a result, metabolism, neuroendocrine regulation, vascular reactivity, and the functional state of virtually all organs, including the central nervous system, gradually change [14, 15, 16, 17].

2.1. Immunometabolism as the Basis of the Adaptive Response

Modern immunology views inflammation not only as an immune process but also as a metabolic one. Activation of innate immune cells is accompanied by rapid remodeling of energy metabolism, which supports their effector functions. The transition to the predominant use of aerobic glycolysis, changes in mitochondrial function, and lipid and amino acid metabolism allow for maintaining rapid ATP synthesis, cytokine production, phagocytosis, and other mechanisms of the inflammatory response [14, 15].

At the same time, metabolic remodeling encompasses more than just immune cells. Under the influence of inflammation, the energy metabolism of neurons, astrocytes, endothelial cells, and peripheral tissues changes, indicating the systemic nature of the immunometabolic response.

2.2. Neuroendocrine Coordination of Immunometabolic Remodeling

The immunometabolic response is formed with the direct participation of the neuroendocrine system. The hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-thyroid axes, sympathoadrenal system, insulin, glucagon, and other hormonal regulators coordinate the

динують перерозподіл енергетичних ресурсів відповідно до потреб активованої імунної системи [18, 26, 27, 28].

У фізіологічних умовах така перебудова має адаптивний характер і забезпечує ефективну відповідь на ушкодження. Проте за тривалого існування метаболічних порушень вона поступово переходить у стан дезадаптації, що супроводжується хронічним запаленням, ендотеліальною дисфункцією та виснаженням регуляторних резервів.

2.3. Гострий ішемічний інсульт як зрив адаптації

З цих позицій гострий ішемічний інсульт доцільно розглядати не лише як локальне припинення мозкового кровотоку, а як клінічний прояв зриву попередньо сформованої імунometаболічної адаптації. Гостра ішемія різко збільшує енергетичні потреби тканини, активує DAMP-залежну сигналізацію та запускає потужну системну відповідь, яка реалізується через механізми вродженого імунітету, нейроендокринної регуляції й метаболічної перебудови [5, 6, 15, 18].

Отже, характер післяішемічного запалення значною мірою визначається не лише масштабом локального ушкодження, а й тим, у якому імунometаболічному стані перебував організм до розвитку інсульту.

Узагальнення

Таким чином, ГІІ розвивається на тлі тривалої імунometаболічної дезадаптації, яка визначає адаптаційний резерв організму та модифікує подальший перебіг гострого стерильного запалення. Саме цей попередньо сформований системний контекст значною мірою визначає ефективність переходу від ефекторної відповіді до резолюції, репарації та функціонального відновлення, що розглядається у наступних розділах.

3. Гостре стерильне запалення: від ефекторної відповіді до запуску резолюції

Після ускладнення ішемічним ушкодженням гостре стерильне запалення переходить у координовану фазову відповідь, що поєднує елімінацію ушкоджених структур із підготовкою тканини до подальшого відновлення. Сучасні уявлення розглядають його не як неспецифічний наслідок клітинної загибелі, а як динамічний процес, у якому ефекторна імунна відповідь поступово змінюється механізмами резолюції та репарації. Саме своєчасність цього переходу значною мірою визначає подальший функціональний результат після ГІІ [5, 6, 20, 21, 22, 23, 24].

3.1. DAMP-сигналізація підтримує ефекторну фазу запалення

Після ішемічного ушкодження вивільнення молекул небезпеки (DAMPs) підтримує активацію вродженого імунітету, стимулюючи Toll-подібні рецептори, RAGE та інфламасоми. Це забезпечує продукцію прозапальних цитокінів, рекрутинг імунних клітин і координацію локальної запальної відповіді [7, 8, 9, 19].

На цьому етапі DAMP-сигналізація виконує фізіологічну функцію розпізнавання ушкодження. Проте її надмірна або тривала активація підтримує вторинне ушкодження тканини, затримує перехід до резолюції та сприяє формуванню хронічного нейрозапалення [6, 7, 9].

redistribution of energy resources according to the needs of the activated immune system [18, 26, 27, 28].

Under physiological conditions, such remodeling is adaptive and provides an effective response to injury. However, with the prolonged existence of metabolic disorders, it gradually transitions into a state of maladaptation, accompanied by chronic inflammation, endothelial dysfunction, and depletion of regulatory reserves.

2.3. Acute Ischemic Stroke as an Adaptation Breakdown

From this perspective, it is appropriate to consider acute ischemic stroke not merely as a local cessation of cerebral blood flow, but as a clinical manifestation of the breakdown of previously established immunometabolic adaptation. Acute ischemia sharply increases tissue energy demands, activates DAMP-dependent signaling, and triggers a powerful systemic response realized through innate immunity mechanisms, neuroendocrine regulation, and metabolic remodeling [5, 6, 15, 18].

Thus, the nature of post-ischemic inflammation is largely determined not only by the scale of the local injury but also by the immunometabolic state the body was in before the stroke developed.

Summary

Thus, AIS develops against the background of prolonged immunometabolic maladaptation, which determines the body's adaptive reserve and modifies the subsequent course of acute sterile inflammation. It is this pre-established systemic context that largely determines the effectiveness of the transition from the effector response to resolution, repair, and functional recovery, which is discussed in the subsequent sections.

3. Acute Sterile Inflammation: From Effector Response to the Initiation of Resolution

Following the complication by ischemic injury, acute sterile inflammation transitions into a coordinated multiphasic response that combines the elimination of damaged structures with the preparation of tissue for subsequent recovery. Modern concepts view it not as a nonspecific consequence of cell death, but as a dynamic process in which the effector immune response is gradually replaced by mechanisms of resolution and repair. It is the timeliness of this transition that largely determines the subsequent functional outcome after AIS [5, 6, 20, 21, 22, 23, 24].

3.1. DAMP Signaling Maintains the Effector Phase of Inflammation

After ischemic injury, the release of damage-associated molecular patterns (DAMPs) maintains the activation of innate immunity by stimulating Toll-like receptors, RAGE, and inflammasomes. This ensures the production of proinflammatory cytokines, immune cell recruitment, and coordination of the local inflammatory response [7, 8, 9, 19].

At this stage, DAMP signaling performs the physiological function of injury recognition. However, its excessive or prolonged activation supports secondary tissue injury, delays the transition to resolution, and promotes the development of chronic neuroinflammation [6, 7, 9].

3.2. Клітинна перебудова визначає перехід до резолюції

У міру розвитку післяішемічного процесу вирішального значення набуває не стільки подальше залучення нових імунних клітин, скільки функціональна перебудова вже активованої мікроглії, макрофагів і нейтрофілів. Якщо на ранніх етапах їхня діяльність спрямована на локалізацію ушкодження та елімінацію некротизованих тканин, то надалі саме зміна їх функціонального стану створює передумови для припинення ефекторної відповіді [6, 11, 20, 21, 22, 23].

Важливою умовою такого переходу є ефективне очищення ішемічного вогнища від клітинного детриту, поступове зменшення DAMP-залежної стимуляції та активація механізмів ефероцитозу. Саме ці процеси формують біологічні передумови для запуску резолюції, яка є наступною закономірною фазою після ішемічної адаптації [11, 12, 23].

Узагальнення

Таким чином, гостре стерильне запалення після ГП є динамічним процесом, у якому ефекторна відповідь і механізми відновлення не протиставляються, а послідовно змінюють одна одну. Саме своєчасне припинення DAMP-залежної активації, функціональна перебудова клітин вродженого імунітету та запуск ефероцитозу створюють умови для переходу до резолюції, яка визначає подальшу репарацію та нейропластичність.

4. Від ушкодження до відновлення: резолюція стерильного запалення як основа репарації

Тривалий час завершення запальної відповіді розглядали як пасивне згасання після усунення ушкоджувального чинника. Сучасні дослідження докорінно змінили ці уявлення. На сьогодні доведено, що припинення гострого стерильного запалення є активним, генетично запрограмованим біологічним процесом – резолюцією (resolution of inflammation), яка координує перехід від ефекторної відповіді до репарації та функціонального відновлення [10, 11, 12, 13, 29].

4.1. Запалення як необхідна умова репарації

Подвійна природа гострого стерильного запалення є одним із фундаментальних принципів сучасної імунології. Запальна відповідь не лише може сприяти вторинному ушкодженню тканини, а й є необхідною передумовою її подальшого відновлення. Саме вона забезпечує розпізнавання ушкодження, елімінацію некротизованих клітин, очищення міжклітинного простору та запуск репаративних програм [5, 6, 20, 24].

Біологічне значення запалення визначається не його інтенсивністю, а своєчасною зміною функціонального стану клітин вродженого імунітету. Надмірно тривале збереження ефекторної фази або затримка переходу до резолюції перетворюють фізіологічний механізм захисту на джерело вторинного ушкодження мозку [10, 11, 12, 13].

4.2. Макрофагальна перебудова – ключова подія резолюції

Центральною подією резолюції є функціональна перебудова мікроглії та макрофагів. Хоча традиційно її описують як перехід від фенотипу M1 до M2, сучасні дослідження свідчать, що така класифікація є умовною, а клітини формують безперервний спектр

3.2. Cellular Remodeling Determines the Transition to Resolution

As the post-ischemic process unfolds, the decisive role is played not so much by the further recruitment of new immune cells, but by the functional remodeling of already activated microglia, macrophages, and neutrophils. While in the early stages their activity is aimed at localizing the injury and eliminating necrotic tissues, subsequently, it is the change in their functional state that creates the prerequisites for the cessation of the effector response [6, 11, 20, 21, 22, 23].

An important condition for such a transition is the effective clearance of the ischemic focus from cellular detritus, a gradual decrease in DAMP-dependent stimulation, and the activation of efferocytosis mechanisms. These very processes form the biological prerequisites for initiating resolution, which is the next predictable phase of post-ischemic adaptation [11, 12, 23].

Summary

Thus, acute sterile inflammation after AIS is a dynamic process in which the effector response and recovery mechanisms are not opposed but sequentially replace each other. It is the timely cessation of DAMP-dependent activation, the functional remodeling of innate immune cells, and the initiation of efferocytosis that create the conditions for transitioning to resolution, which determines further repair and neuroplasticity.

4. From Injury to Recovery: Resolution of Sterile Inflammation as the Basis of Repair

For a long time, the conclusion of the inflammatory response was considered a passive fading away after the removal of the damaging factor. Modern studies have radically changed these concepts. Today it is proven that the termination of acute sterile inflammation is an active, genetically programmed biological process—the resolution of inflammation—which coordinates the transition from the effector response to repair and functional recovery [10, 11, 12, 13, 29].

4.1. Inflammation as a Necessary Condition for Repair

The dual nature of acute sterile inflammation is one of the fundamental principles of modern immunology. The inflammatory response can not only contribute to secondary tissue injury but is also a necessary prerequisite for its subsequent recovery. It provides injury recognition, elimination of necrotic cells, clearance of the extracellular space, and initiation of reparative programs [5, 6, 20, 24].

The biological significance of inflammation is determined not by its intensity, but by the timely change in the functional state of innate immune cells. An excessively prolonged maintenance of the effector phase or a delay in the transition to resolution turns a physiological defense mechanism into a source of secondary brain injury [10, 11, 12, 13].

4.2. Macrophage Remodeling – The Key Event of Resolution

The central event of resolution is the functional remodeling of microglia and macrophages. Although traditionally described as a transition from the M1 to the M2 phenotype, modern studies indicate that such a classification is conditional, and the cells form a

функціональних станів, який визначається локальним мікрооточенням [6, 11, 12, 22, 23].

На ранніх етапах після ішемії переважають ефektorні програми, спрямовані на продукцію прозапальних медіаторів і видалення пошкоджених структур. У міру очищення ішемічного вогнища зростає активність ефероцитозу, після чого макрофаги та мікроглія переходять до синтезу протизапальних цитокінів, факторів росту та молекул, що підтримують ангиогенез, ремоделювання тканини й нейропластичності. Таким чином, ефективний ефероцитоз не лише завершує очищення тканини, а й є одним із ключових сигналів запуску резолюції [11, 12, 22, 23].

4.3. Спеціалізовані медіатори резолюції

Вирішальну роль у фізіологічному завершенні стерильного запалення відіграють спеціалізовані медіатори резолюції (specialized pro-resolving mediators, SPMs) – резолвіни, протектини, марезини та ліпоксини. На відміну від класичних протизапальних препаратів вони не пригнічують імунну відповідь, а координують її природне завершення [10, 29].

SPMs обмежують рекрутинг нейтрофілів, стимулюють ефероцитоз, модулюють функціональний стан мікроглії та макрофагів, зменшують продукцію прозапальних цитокінів і водночас підтримують синтез факторів, необхідних для репарації тканини. Експериментальні дані свідчать, що ожиріння, ІР, ЦД2, і старіння можуть супроводжуватися недостатнім утворенням медіаторів резолюції, що потенційно порушує фізіологічне завершення післяішемічного запалення [15, 16, 25, 29].

4.4. Репарація нейросудинної одиниці

Після переходу до резолюції домінуючим процесом стає репарація, спрямована на максимально можливе відновлення функціональної цілісності нейросудинної одиниці. Ендотеліальні клітини забезпечують ангиогенез і відновлення гематоенцефалічного бар'єру, астроцити підтримують метаболічний гомеостаз і ремоделювання позаклітинного матриксу, а мікроглія й макрофаги координують остаточне очищення тканини та формування сприятливого мікрооточення для регенерації [4, 11, 12, 13, 23].

4.5. Нейропластичність – завершальна фаза післяішемічної адаптації

Нейропластичність є завершальною фазою післяішемічної адаптації, що забезпечує функціональне відновлення навіть за умов незворотної втрати частини нервової тканини. Формування нових синаптичних зв'язків, перебудова нейрональних мереж, ремієлінізація, ангиогенез і функціональна реорганізація кори головного мозку значною мірою залежать від успішної резолюції запалення та ефективності репаративних процесів [4, 12, 23].

Таким чином, післяішемічне відновлення є єдиним безперервним біологічним процесом, у якому резолюція стерильного запалення забезпечує закономірний перехід від ефektorної імунної відповіді до репарації нейросудинної одиниці та подальшої нейропластичності.

5. Нові можливості патогенетичної терапії: від реперфузії до керування адаптивною відповіддю

Сучасне лікування ГП перебуває на етапі переходу від концепції ізольованого відновлення мозкового

continuous spectrum of functional states determined by the local microenvironment [6, 11, 12, 22, 23].

In the early post-ischemic stages, effector programs aimed at producing proinflammatory mediators and removing damaged structures predominate. As the ischemic focus is cleared, efferocytosis activity increases, after which macrophages and microglia switch to synthesizing anti-inflammatory cytokines, growth factors, and molecules that support angiogenesis, tissue remodeling, and neuroplasticity. Thus, effective efferocytosis not only completes tissue clearance but is also one of the key signals triggering resolution [11, 12, 22, 23].

4.3. Specialized Pro-Resolving Mediators

Specialized pro-resolving mediators (SPMs) – resolvins, protectins, maresins, and lipoxins – play a decisive role in the physiological termination of sterile inflammation. Unlike classical anti-inflammatory drugs, they do not suppress the immune response but coordinate its natural conclusion [10, 29].

SPMs limit neutrophil recruitment, stimulate efferocytosis, modulate the functional state of microglia and macrophages, reduce the production of proinflammatory cytokines, and simultaneously support the synthesis of factors necessary for tissue repair. Experimental data suggest that obesity, IR, T2DM, and aging may be accompanied by insufficient production of pro-resolving mediators, potentially disrupting the physiological termination of post-ischemic inflammation [15, 16, 25, 29].

4.4. Repair of the Neurovascular Unit

After the transition to resolution, the dominant process becomes repair, aimed at the maximum possible restoration of the functional integrity of the neurovascular unit. Endothelial cells ensure angiogenesis and blood-brain barrier restoration, astrocytes maintain metabolic homeostasis and extracellular matrix remodeling, and microglia and macrophages coordinate the final clearance of tissue and the formation of a favorable microenvironment for regeneration [4, 11, 12, 13, 23].

4.5. Neuroplasticity – The Final Phase of Post-Ischemic Adaptation

Neuroplasticity is the final phase of post-ischemic adaptation, ensuring functional recovery even under conditions of irreversible loss of some neural tissue. The formation of new synaptic connections, reorganization of neural networks, remyelination, angiogenesis, and functional reorganization of the cerebral cortex largely depend on the successful resolution of inflammation and the effectiveness of reparative processes [4, 12, 23].

Thus, post-ischemic recovery is a single continuous biological process in which the resolution of sterile inflammation ensures a logical transition from the effector immune response to the repair of the neurovascular unit and subsequent neuroplasticity.

5. New Opportunities for Pathogenetic Therapy: From Reperfusion to Managing the Adaptive Response

Modern AIS treatment is at the stage of transitioning from the concept of isolated cerebral blood flow restoration

кровотоку до ширшого розуміння патогенетичної терапії як керованого впливу на послідовні фази післяішемичної адаптивної відповіді. Якщо протягом останніх десятиліть основна увага була зосереджена на реперфузії, то сучасні експериментальні дослідження свідчать, що клінічний результат значною мірою визначається подальшим перебігом стерильного запалення, його резолюцією, репарацією та нейропластичністю. З позицій інтегративної моделі ефективне лікування повинно не лише відновлювати кровотік, а й підтримувати фізіологічну часову послідовність адаптивних процесів.

5.1. Реперфузія як необхідна, але недостатня умова відновлення

Реперфузійна терапія залишається основою сучасного лікування ГПІ, оскільки лише своєчасне відновлення церебрального кровотоку здатне зберегти життєздатність ішемичної пенумбри та обмежити обсяг інфаркту [2, 3]. Водночас клінічний досвід і результати численних досліджень свідчать, що навіть успішна реканалізація не завжди забезпечує сприятливе функціональне відновлення [3, 5, 6].

Після відновлення кровотоку патологічний процес не завершується. Реперфузія супроводжується активацією оксидативного стресу, DAMP-залежної сигналізації, проникненням клітин вродженого імунітету, порушенням функції гематоенцефалічного бар'єру та розвитком реперфузійного ушкодження. Отже, відновлення перфузії є лише першим етапом лікування, тоді як подальший результат визначається здатністю організму координовано перейти від гострої ефекторної відповіді до репаративних процесів.

5.2. Від пригнічення запалення до керування його резолюцією

Більшість експериментальних протизапальних стратегій при ГПІ не продемонструвала очікуваної клінічної ефективності. Ймовірно, головною причиною цього було не стільки невдале обрання окремих молекулярних мішеней, скільки надмірно спрощене уявлення про запалення як процес, який необхідно максимально пригнічувати.

Сучасні уявлення свідчать, що гостре стерильне запалення є фазовою адаптивною відповіддю. На ранніх етапах воно обмежує поширення ушкодження, забезпечує елімінацію некротизованих тканин і запускає репарацію. Надалі біологічне значення набуває не пригнічення запалення, а своєчасний перехід до його резолюції. Саме тому перспективними виглядають підходи, спрямовані на підтримку ефероцитозу, функціональної перебудови мікроглії та макрофагів, синтезу спеціалізованих медіаторів резолюції, відновлення нейросудинної одиниці та нейропластичності [10, 11, 12, 13, 22, 23, 29, 30].

Особливий інтерес становить системний підхід до імунomodulaції. З позицій запропонованої моделі терапевтичне значення можуть мати не лише окремі молекулярні мішені, а й втручання, здатні підтримувати координовану перебудову енергетичного обміну, нейроендокринної регуляції та функціонального стану клітин вродженого імунітету. У цьому контексті корекція системного метаболізму, підтримка мікроциркуляції, оптимізація нейроендокринної відповіді та інші компоненти інтенсивної терапії можуть розглядатися не лише як симптоматичні заходи, а як потенційні

to a broader understanding of pathogenetic therapy as a controlled intervention on the sequential phases of the post-ischemic adaptive response. While attention over the past decades has been primarily focused on reperfusion, modern experimental studies indicate that clinical outcome is largely determined by the further course of sterile inflammation, its resolution, repair, and neuroplasticity. From the perspective of the integrative model, effective treatment should not only restore blood flow but also support the physiological temporal sequence of adaptive processes.

5.1. Reperfusion as a Necessary But Insufficient Condition for Recovery

Reperfusion therapy remains the foundation of modern AIS treatment, as only timely restoration of cerebral blood flow can preserve the viability of the ischemic penumbra and limit the infarct volume [2, 3]. However, clinical experience and the results of numerous studies indicate that even successful recanalization does not always ensure favorable functional recovery [3, 5, 6].

Following the restoration of blood flow, the pathological process does not conclude. Reperfusion is accompanied by the activation of oxidative stress, DAMP-dependent signaling, infiltration by innate immune cells, disruption of blood-brain barrier function, and the development of reperfusion injury. Thus, the restoration of perfusion is only the first stage of treatment, while the subsequent outcome is determined by the body's ability to coordinately transition from the acute effector response to reparative processes.

5.2. From Suppressing Inflammation to Managing Its Resolution

Most experimental anti-inflammatory strategies in AIS have not demonstrated the expected clinical efficacy. Likely, the main reason for this was not so much the unsuccessful selection of specific molecular targets, but an oversimplified view of inflammation as a process that must be maximally suppressed.

Modern concepts indicate that acute sterile inflammation is a multiphasic adaptive response. In the early stages, it limits the spread of injury, ensures the elimination of necrotic tissues, and triggers repair. Subsequently, biological importance shifts from suppressing inflammation to a timely transition to its resolution. That is why approaches aimed at supporting efferocytosis, functional remodeling of microglia and macrophages, synthesis of specialized pro-resolving mediators, and restoration of the neurovascular unit and neuroplasticity appear promising [10, 11, 12, 13, 22, 23, 29, 30].

Of particular interest is a systemic approach to immunomodulation. From the standpoint of the proposed model, therapeutic significance may be found not only in individual molecular targets but also in interventions capable of supporting the coordinated remodeling of energy metabolism, neuroendocrine regulation, and the functional state of innate immune cells. In this context, correction of systemic metabolism, support of microcirculation, optimization of the neuroendocrine response, and other intensive care components can be viewed not merely as symptomatic measures, but as potential modifiers of the multiphasic immunometabolic

модифікатори фазової імунометаболічної відповіді. Водночас така концепція потребує подальшого фундаментального, трансляційного й клінічного підтвердження.

5.3. Реабілітація як продовження біологічного відновлення

З позицій інтегративної моделі реабілітацію доцільно розглядати не як ізольований етап після завершення гострого лікування, а як клінічне продовження процесів резолюції, репарації та нейропластичності. Хоча сучасні програми фізичної та реабілітаційної медицини реалізуються переважно у післягострому та довготривалому відновних періодах, їх біологічною основою є структурна й функціональна перебудова ЦНС, що формується під час завершення стерильного запалення.

Фізична активність, вертикалізація, сенсомоторна стимуляція, когнітивна й мовна реабілітація створюють умови для реалізації нейропластичності, ремоделювання нейрональних мереж, ангиогенезу та функціонального відновлення. Аналогічно й інші фізичні лікувальні чинники можуть впливати на мікроциркуляцію, клітинний метаболізм, активність гліальних клітин і нейропластичність, хоча більшість таких підходів поки що не має достатньої доказової бази для широкого клінічного застосування.

Таким чином, лікування та реабілітація при ГП можуть розглядатися як безперервний біологічний процес, спрямований не лише на усунення судинної оклюзії, а й на підтримку природної часової послідовності післяішемичної адаптації – від гострого стерильного запалення через його резолюцію та репарацію до нейропластичності й функціонального відновлення.

response. At the same time, such a concept requires further fundamental, translational, and clinical confirmation.

5.3. Rehabilitation as an Extension of Biological Recovery

From the perspective of the integrative model, it is appropriate to view rehabilitation not as an isolated stage after the completion of acute treatment, but as a clinical extension of the processes of resolution, repair, and neuroplasticity. Although modern physical and rehabilitation medicine programs are implemented mainly in the post-acute and long-term recovery periods, their biological basis is the structural and functional remodeling of the CNS, which takes shape during the conclusion of sterile inflammation.

Physical activity, verticalization, sensorimotor stimulation, and cognitive and speech rehabilitation create conditions for realizing neuroplasticity, neural network remodeling, angiogenesis, and functional recovery. Similarly, other physical therapeutic modalities can affect microcirculation, cellular metabolism, glial cell activity, and neuroplasticity, although most of these approaches do not yet have a sufficient evidence base for broad clinical application.

Thus, AIS treatment and rehabilitation can be viewed as a continuous biological process aimed not only at eliminating vascular occlusion but also at supporting the natural temporal sequence of post-ischemic adaptation—from acute sterile inflammation through its resolution and repair to neuroplasticity and functional recovery.

РЕЗУЛЬТАТИ

Показано, що DAMP-опосередкована активація вродженого імунітету, дисфункція нейросудинної одиниці, системна імунна відповідь, нейроендокринна регуляція та перебудова енергетичного обміну формують єдину фазову адаптивну відповідь, результат якої визначається своєчасним переходом від ефекторної фази запалення до його резолюції, репарації та нейропластичності. Обґрунтовано доцільність розгляду лікування й реабілітації як взаємопов'язаних етапів безперервного процесу відновлення.

RESULTS

It has been shown that DAMP-mediated activation of innate immunity, neurovascular unit dysfunction, systemic immune response, neuroendocrine regulation, and reorganization of energy metabolism form a unified phased adaptive response, the outcome of which is determined by a timely transition from the effector phase of inflammation to its resolution, repair, and neuroplasticity. The rationale for considering treatment and rehabilitation as interconnected stages of a continuous recovery process has been substantiated.

ОБГОВОРЕННЯ

Сучасні дослідження істотно змінили уявлення про патогенез ГП. Якщо раніше його розглядали переважно як наслідок локальної судинної оклюзії та енергетичного дефіциту, то на сьогодні дедалі більше експериментальних і клінічних даних свідчить, що ішемічне ушкодження є лише пусковою подією складної адаптивної відповіді організму. Центральне місце в ній займає гостре стерильне запалення, яке одночасно виконує захисні, репаративні та потенційно ушкоджувальні функції [5, 6, 24].

Проведений аналіз літератури дає підстави розглядати ГП не лише як локальне судинне ушкодження, а як клінічний прояв зриву попередньо сформованої

DISCUSSION

Modern studies have significantly changed the understanding of the pathogenesis of acute ischemic stroke (AIS). While it was previously considered primarily as a consequence of local vascular occlusion and energy deficit, today an increasing amount of experimental and clinical data indicates that ischemic injury is merely the triggering event of a complex adaptive response of the body. Acute sterile inflammation occupies a central place within it, simultaneously performing protective, reparative, and potentially damaging functions [5, 6, 24].

The conducted literature analysis provides grounds to consider AIS not only as a local vascular injury but as a clinical manifestation of the breakdown of a previously

імунометаболічної адаптації організму. Метаболічний синдром, ІР, атеросклероз, старіння та інші хронічні стани супроводжуються тривалим низькоінтенсивним запаленням, ендотеліальною дисфункцією, змінами нейроендокринної регуляції та поступовим виснаженням адаптаційних резервів. У цих умовах гостра ішемія запускає не ізольований локальний процес, а інтегровану програму системної відповіді, що поєднує імунні, нейроендокринні та метаболічні механізми, спрямовані на мобілізацію енергетичних ресурсів, підтримку життєздатності тканини та подальше відновлення [14, 15, 16, 17, 18, 25, 26, 27, 28].

Отримані дані дозволяють по-новому інтерпретувати біологічну роль постішемічного запалення. На відміну від традиційного уявлення про нього як переважно ушкоджувальний процес, сучасні дані свідчать, що запальна відповідь є необхідною умовою ефективної репарації. Вирішальне значення має не сила запалення сама по собі, а своєчасний перехід від ефektorної фази до резолуції. Саме порушення цієї часової координації може лежати в основі тривалого нейрозапалення, недостатньої репарації та несприятливого функціонального відновлення [10, 11, 12, 13, 23, 29].

Такий підхід дозволяє пояснити й обмежену ефективність більшості протизапальних стратегій, досліджених при ГП. Ймовірно, більшість невдач була пов'язана з тим, що терапевтичні втручання були спрямовані на окремі компоненти запальної відповіді, тоді як сама запальна реакція є фазовим інтегрованим адаптивним процесом. Натомість сучасні уявлення свідчать, що перспективнішою може бути підтримка його фізіологічної динаміки – збереження ефероцитозу, функціональної перебудови мікроглії та макрофагів, резолуції, відновлення нейросудинної одиниці й нейропластичності [10, 11, 12, 23, 29, 30].

Особливістю запропонованої моделі є розгляд післяішемічного запалення як складової єдиного імунометаболічного адаптаційного процесу. У цьому контексті терапевтичне значення можуть мати не лише окремі молекулярні мішені, а й підходи, здатні підтримувати координовану перебудову клітинного енергетичного обміну, нейроендокринної регуляції та функціонального стану клітин вродженого імунітету. Саме тому окремі лікувальні втручання, які історично застосовувалися переважно емпірично (контроль температури, обмеження метаболічних потреб тканини, підтримка мікроциркуляції, корекція системного метаболізму та інші заходи інтенсивної терапії), можуть бути переосмислені як потенційні модифікатори фазової імунометаболічної відповіді, що потребують підтвердження у фундаментальних, трансляційних та клінічних дослідженнях.

З цих самих позицій переосмислюється і місце реабілітації в сучасній системі допомоги пацієнтам із ГП. Нині більшість реабілітаційних втручань реалізуються переважно у післягострому та довготривалому відновних періодах і спрямовані насамперед на відновлення функцій завдяки механізмам нейропластичності. Водночас сама нейропластичність розглядається не як автономний механізм функціонального відновлення, а як завершальна фаза єдиного адаптивного континууму, що починається з гострого стерильного запалення, проходить через його резолуцію та репарацію і завершується структурною й функціональною перебудовою ЦНС. З позицій запропонованої інтегративної моделі реабілітацію доцільно розглядати

formed immunometabolic adaptation of the body. Metabolic syndrome, insulin resistance (IR), atherosclerosis, aging, and other chronic conditions are accompanied by prolonged low-grade inflammation, endothelial dysfunction, changes in neuroendocrine regulation, and the gradual depletion of adaptive reserves. Under these conditions, acute ischemia triggers not an isolated local process, but an integrated program of systemic response that combines immune, neuroendocrine, and metabolic mechanisms aimed at mobilizing energy resources, maintaining tissue viability, and subsequent recovery [14, 15, 16, 17, 18, 25, 27, 27, 28].

The obtained data allow for a new interpretation of the biological role of post-ischemic inflammation. In contrast to the traditional view of it as a predominantly damaging process, modern data indicate that the inflammatory response is a necessary condition for effective repair. What is of decisive importance is not the strength of the inflammation itself, but the timely transition from the effector phase to resolution. It is the disruption of this temporal coordination that may underlie prolonged neuroinflammation, insufficient repair, and unfavorable functional recovery [10, 11, 12, 13, 23, 29].

Such an approach also helps explain the limited effectiveness of most anti-inflammatory strategies studied in AIS. Most likely, the majority of failures were due to therapeutic interventions targeting individual components of the inflammatory response, whereas the inflammatory reaction itself is a multiphasic integrated adaptive process. Instead, modern concepts suggest that a more promising approach may be supporting its physiological dynamics—preserving efferocytosis, functional remodeling of microglia and macrophages, resolution, restoration of the neurovascular unit, and neuroplasticity [10, 11, 12, 23, 29, 30].

A feature of the proposed model is considering post-ischemic inflammation as a component of a single immunometabolic adaptive process. In this context, therapeutic significance may be found not only in individual molecular targets but also in approaches capable of supporting the coordinated remodeling of cellular energy metabolism, neuroendocrine regulation, and the functional state of innate immune cells. That is why certain therapeutic interventions, which have historically been applied mostly empirically (temperature control, limiting tissue metabolic demands, supporting microcirculation, correction of systemic metabolism, and other intensive care measures), can be re-evaluated as potential modifiers of the multiphasic immunometabolic response, requiring confirmation in fundamental, translational, and clinical studies.

From these same positions, the role of rehabilitation in the modern system of care for AIS patients is also being reconsidered. Currently, most rehabilitation interventions are implemented primarily in the post-acute and long-term recovery periods and are aimed primarily at restoring functions through mechanisms of neuroplasticity. At the same time, neuroplasticity itself is considered not as an autonomous mechanism of functional recovery, but as the final phase of a single adaptive continuum that begins with acute sterile inflammation, passes through its resolution and repair, and concludes with the structural and functional remodeling of the central nervous system (CNS). From the perspective of the proposed integrative model, it is appropriate to consider rehabilitation as a clinical extension of these biological processes, where the

як клінічне продовження цих біологічних процесів, коли реалізуються механізми структурної та функціональної перебудови ЦНС, закладені під час резолюції запалення [4, 12, 23, 28, 29]. Такий підхід не змінює безпосередніх цілей реабілітації, але істотно змінює їх патофізіологічне обґрунтування: нейропластичність розглядається не як ізольований механізм відновлення, а як фінальна стадія єдиного адаптивного континууму, що охоплює гостре стерильне запалення, його резолюцію, репарацію та функціональне відновлення.

Таким чином, запропонована інтегративна модель не заперечує сучасних молекулярних і клітинних концепцій патогенезу ГП, а об'єднує їх у єдину послідовну систему. У її межах ГП постає не як ізольована судинна подія, а як клінічна фаза єдиного адаптивного процесу, що формується в умовах попередньої імуні-метаболічної дезадаптації, реалізується через гостре стерильне запалення та завершується або його своєчасною резолюцією, репарацією й нейропластичністю, або формуванням тривалих патологічних змін. Такий підхід може стати патофізіологічною основою для подальших фундаментальних, трансляційних і клінічних досліджень, спрямованих на розробку персоналізованих стратегій лікування та реабілітації пацієнтів із ГП.

mechanisms of structural and functional CNS remodeling, laid down during the resolution of inflammation, are realized [4, 12, 23, 28, 29]. This approach does not change the immediate goals of rehabilitation but significantly changes their pathophysiological justification: neuroplasticity is viewed not as an isolated mechanism of recovery, but as the final stage of a single adaptive continuum that encompasses acute sterile inflammation, its resolution, repair, and functional recovery.

Thus, the proposed integrative model does not negate modern molecular and cellular concepts of AIS pathogenesis but integrates them into a single coherent system. Within its framework, AIS emerges not as an isolated vascular event, but as a clinical phase of a unified adaptive process that forms under conditions of prior immunometabolic maladaptation, is realized through acute sterile inflammation, and concludes either with its timely resolution, repair, and neuroplasticity, or the formation of long-term pathological changes. Such an approach could become the pathophysiological basis for further fundamental, translational, and clinical studies aimed at developing personalized treatment and rehabilitation strategies for AIS patients.

ВИСНОВКИ

Гострий ішемічний інсульт доцільно розглядати як інтегровану модель гострого стерильного запалення, в якій ішемія запускає послідовну імуні-метаболічну адаптивну відповідь, що охоплює молекулярні, клітинні, нейроендокринні та метаболічні механізми.

Післяішемічне запалення формується на тлі попередньої хронічної імуні-метаболічної дезадаптації. Метаболічний синдром, інсулінорезистентність, атеросклероз і старіння визначають адаптаційний резерв організму та можуть впливати на перебіг запалення, резолюції й функціонального відновлення.

Вирішальне значення має не інтенсивність запалення, а своєчасний перехід від ефекторної фази до резолюції. Саме порушення цієї послідовності сприяє розвитку тривалого нейрозапалення, недостатній репарації та несприятливим клінічним наслідкам.

Перспективним напрямом патогенетичної терапії є не тотальне пригнічення запалення, а підтримка його фізіологічної динаміки – ефероцитозу, функціональної перебудови клітин вродженого імунітету, резолюції, репарації та відновлення нейросудинної одиниці.

Реабілітацію доцільно розглядати як клінічне продовження біологічних процесів резолюції, репарації та нейропластичності, що розширює її патофізіологічне обґрунтування без зміни традиційних функціональних цілей.

Запропонована інтегративна концепція розглядає гострий ішемічний інсульт як клінічну фазу єдиного адаптивного континууму, що починається хронічною імуні-метаболічною дезадаптацією, реалізується через гостре стерильне запалення та завершується або резолюцією, репарацією і нейропластичністю, або формуванням хронічних патологічних змін. Такий підхід створює патофізіологічну основу для подальших фундаментальних, трансляційних і клінічних досліджень.

CONCLUSIONS

It is appropriate to consider acute ischemic stroke as an integrated model of acute sterile inflammation, in which ischemia triggers a sequential immunometabolic adaptive response that encompasses molecular, cellular, neuroendocrine, and metabolic mechanisms.

Post-ischemic inflammation develops against the background of prior chronic immunometabolic maladaptation. Metabolic syndrome, insulin resistance, atherosclerosis, and aging determine the body's adaptive reserve and can influence the course of inflammation, resolution, and functional recovery.

The decisive factor is not the intensity of inflammation, but the timely transition from the effector phase to resolution. It is the disruption of this sequence that contributes to the development of prolonged neuroinflammation, insufficient repair, and unfavorable clinical outcomes.

A promising direction for pathogenetic therapy is not the total suppression of inflammation, but the support of its physiological dynamics – efferocytosis, functional remodeling of innate immune cells, resolution, repair, and restoration of the neurovascular unit.

It is appropriate to view rehabilitation as a clinical extension of the biological processes of resolution, repair, and neuroplasticity, which expands its pathophysiological justification without altering traditional functional goals.

The proposed integrative concept views acute ischemic stroke as a clinical phase of a single adaptive continuum that begins with chronic immunometabolic maladaptation, is realized through acute sterile inflammation, and concludes either with resolution, repair, and neuroplasticity, or with the formation of chronic pathological changes. Such an approach creates a pathophysiological basis for further fundamental, translational, and clinical studies.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

- GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*. 2024. Vol. 23, № 10. P. 973–1003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00369-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00369-7)
- Turc G., Bhogal P., Fischer U., Khatri P., Lobotesis K., Mazighi M., et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2023. Vol. 15, № 8. P. e8. DOI: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014569>
- Campbell B.C.V., Khatri P. Stroke. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10244. P. 129–142. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X)
- Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017. Vol. 96, № 1. P. 17–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>
- Iadecola C., Buckwalter M.S., Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020. Vol. 130, № 6. P. 2777–2788. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI135530>
- Levinson S., Pulli B., Heit J.J. Neuroinflammation and acute ischemic stroke: impact on translational research and clinical care. *Frontiers in Surgery*. 2025. Vol. 12. P. 1501359. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2025.1501359>
- Zhang M., Guo B., Zhang X., Han D., Lv L., Yan X., et al. IFP35, a novel DAMP, aggravates neuroinflammation following acute ischemic stroke via TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling. *Journal of Neuroinflammation*. 2025. Vol. 22, № 1. P. 164. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03492-6>
- Bourne J.H., Suthya A.R., Wanrooy B.J., Wilson J.L., Wen S.W., Bastow C.R., et al. Microglia are prominent producers of inflammatory cytokines during the hyperacute phase of ischemic stroke. *Communications Biology*. 2025. Vol. 8, № 1. P. 1193. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08636-1>
- Xu W., Huang Y., Zhou R. NLRP3 inflammasome in neuroinflammation and central nervous system diseases. *Cellular & Molecular Immunology*. 2025. Vol. 22, № 4. P. 341–355. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01275-w>
- Serhan C.N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014. Vol. 510, № 7503. P. 92–101. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature13479>
- Xia B.T. Biliary Anatomy and Variations. *The Surgical Clinics of North America*. 2024. Vol. 104, № 6. P. 1137–1144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2024.04.006>
- Zhang X., Li H., Gu Y., Ping A., Chen J., Zhang Q., et al. Repair-associated macrophages increase after early-phase microglia attenuation to promote ischemic stroke recovery. *Nature Communications*. 2025. Vol. 16, № 1. P. 3089. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58254-y>
- Zhao Q., Li J., Feng J., Wang X., Liu Y., Wang F., et al. Cholesterol metabolic reprogramming mediates microglia-induced chronic neuroinflammation and hinders neurorestoration following stroke. *Nature Metabolism*. 2025. Vol. 7, № 10. P. 2099–2116. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-025-01379-7>
- Hotamisligil G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017. Vol. 542, № 7640. P. 177–185. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature21363>
- Hu T., Liu C.H., Lei M., Zeng Q., Li L., Tang H., et al. Metabolic regulation of the immune system in health and diseases: mechanisms and interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024. Vol. 9, № 1. P. 268. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01954-6>
- Franceschi C., Garagnani P., Parini P., Giuliani C., Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018. Vol. 14, № 10. P. 576–590. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
- Shoaran M., Maffia P. Tackling inflammation in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2024. Vol. 21, № 7. P. 442. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01007-z>
- Білецька О., Гарячий Є., Марковська О., Латогуз С., Шевченко О. Інтеграція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осей в імуніометаболічному алостазі гострої фази запалення: єдиний цитокін-опосередкований регуляторний комплекс. *Медицина сьогодні і завтра*. 2025. Т. 94, № 4. DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.4.bgm>
- Roh J.S., Sohn D.H. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Network*. 2018. Vol. 18, № 4. P. e27. DOI: <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e27>
- Koyama R., Shichita T. Glial roles in sterile inflammation after ischemic stroke. *Neuroscience Research*. 2023. Vol. 187. P. 67–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.10.002>
- Xie L., He M., Ying C., Chu H. Mechanisms of inflammation af-
- GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*. 2024;23(10):973–1003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00369-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00369-7)
- Turc G, Bhogal P, Fischer U, Khatri P, Lobotesis K, Mazighi M, et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke. *Journal of NeuroInterventional Surgery*. 2023;15(8):e8. DOI: <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014569>
- Campbell BCV, Khatri P. Stroke. *The Lancet*. 2020;396(10244):129–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X)
- Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*. 2017;96(1):17–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>
- Iadecola C, Buckwalter MS, Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020;130(6):2777–88. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI135530>
- Levinson S, Pulli B, Heit JJ. Neuroinflammation and acute ischemic stroke: impact on translational research and clinical care. *Frontiers in Surgery*. 2025;12:1501359. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsurg.2025.1501359>
- Zhang M, Guo B, Zhang X, Han D, Lv L, Yan X, et al. IFP35, a novel DAMP, aggravates neuroinflammation following acute ischemic stroke via TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling. *Journal of Neuroinflammation*. 2025;22(1):164. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03492-6>
- Bourne JH, Suthya AR, Wanrooy BJ, Wilson JL, Wen SW, Bastow CR, et al. Microglia are prominent producers of inflammatory cytokines during the hyperacute phase of ischemic stroke. *Communications Biology*. 2025;8(1):1193. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-025-08636-1>
- Xu W, Huang Y, Zhou R. NLRP3 inflammasome in neuroinflammation and central nervous system diseases. *Cellular & Molecular Immunology*. 2025;22(4):341–55. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-025-01275-w>
- Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*. 2014;510(7503):92–101. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature13479>
- Xia BT. Biliary Anatomy and Variations. *The Surgical Clinics of North America*. 2024;104(6):1137–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.suc.2024.04.006>
- Zhang X, Li H, Gu Y, Ping A, Chen J, Zhang Q, et al. Repair-associated macrophages increase after early-phase microglia attenuation to promote ischemic stroke recovery. *Nature Communications*. 2025;16(1):3089. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58254-y>
- Zhao Q, Li J, Feng J, Wang X, Liu Y, Wang F, et al. Cholesterol metabolic reprogramming mediates microglia-induced chronic neuroinflammation and hinders neurorestoration following stroke. *Nature Metabolism*. 2025;7(10):2099–116. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-025-01379-7>
- Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*. 2017;542(7640):177–85. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature21363>
- Hu T, Liu CH, Lei M, Zeng Q, Li L, Tang H, et al. Metabolic regulation of the immune system in health and diseases: mechanisms and interventions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1):268. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01954-6>
- Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(10):576–90. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>
- Shoaran M, Maffia P. Tackling inflammation in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21(7):442. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01007-z>
- Biletska O, Hariachy Y, Markovska O, Latohuz S, Shevchenko O. Integration of the hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-thyroid axes in immunometabolic allostasis of the acute phase of inflammation: A unified cytokine-mediated regulatory complex. *Medicine Today and Tomorrow*. 2025;94(4). (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.35339/msz.2025.94.4.bgm>
- Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Network*. 2018;18(4):e27. DOI: <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e27>
- Koyama R, Shichita T. Glial roles in sterile inflammation after ischemic stroke. *Neuroscience Research*. 2023;187:67–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.10.002>
- Xie L, He M, Ying C, Chu H. Mechanisms of inflamma-

- ter ischemic stroke in brain-peripheral crosstalk. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2024. Vol. 17. P. 1400808. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1400808>
22. Chan T.Y.H., Ma B.Y., Hung T.K., Wong J.S.Y., Lo B.W.Y. Microglial Polarization and Therapeutic Strategies in Post-stroke Neuroinflammation. *Neurology and Therapy*. 2025. Vol. 14, № 6. P. 2277–2293. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40120-025-00825-8>
23. Tsuyama J., Sakai S., Kurabayashi K., Nakamura A., Tanaka E., Hara Y., et al. Sustaining microglial reparative function enhances stroke recovery. *Nature*. 2026. Vol. 655, № 8122. P. 447–457. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10480-0>
24. Chamorro Á., Meisel A., Planas A.M., Urra X., van de Beek D., Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nature Reviews Neurology*. 2012. Vol. 8, № 7. P. 401–410. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.98>
25. Cifuentes M., Verdejo H.E., Castro P.F., Corvalan A.H., Ferreccio C., Quest A.F.G., et al. Low-Grade Chronic Inflammation: a Shared Mechanism for Chronic Diseases. *Physiology*. 2025. Vol. 40, № 1. P. 0. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00021.2024>
26. Білецька О., Горячий Є., Шевченко О. Регуляція тканинної чутливості до інсуліну як механізм функціонального пріоритету: значення для адаптації, виживання та реабілітації. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2026. Т. 95, № 1. DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2026.95.1.bgs>
27. Biletska O.M., Golka G.G., Danylchenko S.I., Arestova T.V., Shevchenko A.S. Low triiodothyronine in metabolic and inflammatory stress: a context-dependent model of thyroid adaptation. *Inter Collegas*. 2026. Vol. 13, № 1. P. 9. DOI: <https://doi.org/10.35339/ic.2026.13.1>
28. Fredman G., Serhan C.N. Specialized pro-resolving mediators in vascular inflammation and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2024. Vol. 21, № 11. P. 808–823. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00984-x>
29. Bellut M., Bieber M., Kraft P., Weber A.N.R., Stoll G., Schuhmann M.K. Delayed NLRP3 inflammasome inhibition ameliorates subacute stroke progression in mice. *Journal of Neuroinflammation*. 2023. Vol. 20, № 1. P. 4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02674-w>
30. Wang H., Yiqiang Z., Cai J., Guo J. Immune-mediated blood-brain barrier disruption after ischemic stroke: mechanisms and therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*. 2025. Vol. 16. P. 1716041. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1716041>
- tion after ischemic stroke in brain-peripheral crosstalk. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2024;17:1400808. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1400808>
22. Chan TYH, Ma BY, Hung TK, Wong JSY, Lo BWY. Microglial Polarization and Therapeutic Strategies in Post-stroke Neuroinflammation. *Neurology and Therapy*. 2025;14(6):2277–93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40120-025-00825-8>
23. Tsuyama J, Sakai S, Kurabayashi K, Nakamura A, Tanaka E, Hara Y, et al. Sustaining microglial reparative function enhances stroke recovery. *Nature*. 2026;655(8122):447–57. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-026-10480-0>
24. Chamorro Á, Meisel A, Planas AM, Urra X, van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nature Reviews Neurology*. 2012;8(7):401–10. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.98>
25. Cifuentes M, Verdejo HE, Castro PF, Corvalan AH, Ferreccio C, Quest AFG, et al. Low-Grade Chronic Inflammation: a Shared Mechanism for Chronic Diseases. *Physiology*. 2025;40(1):0. DOI: <https://doi.org/10.1152/physiol.00021.2024>
26. Biletska O, Horiachyi Y, Shevchenko O. Regulation of tissue insulin sensitivity as a mechanism of functional priority: Implications for adaptation, survival, and rehabilitation. *Experimental and Clinical Medicine*. 2026;95(1). (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2026.95.1.bgs>
27. Biletska OM, Golka GG, Danylchenko SI, Arestova TV, Shevchenko AS. Low triiodothyronine in metabolic and inflammatory stress: a context-dependent model of thyroid adaptation. *Inter Collegas*. 2026;13(1):9. DOI: <https://doi.org/10.35339/ic.2026.13.1>
28. Fredman G, Serhan CN. Specialized pro-resolving mediators in vascular inflammation and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2024;21(11):808–23. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00984-x>
29. Bellut M, Bieber M, Kraft P, Weber ANR, Stoll G, Schuhmann MK. Delayed NLRP3 inflammasome inhibition ameliorates subacute stroke progression in mice. *Journal of Neuroinflammation*. 2023;20(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-022-02674-w>
30. Wang H, Yiqiang Z, Cai J, Guo J. Immune-mediated blood-brain barrier disruption after ischemic stroke: mechanisms and therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1716041. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1716041>

Обмеження дослідження

Автори рукопису свідомо засвідчують, що обмеження цього огляду зумовлені як попередньо окресленими рамками тематики, часових періодів і типів досліджень, так і доступністю джерел. Пошукова стратегія охоплювала провідні наукометричні бази даних (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar) із визначеними датами індексації. Включені роботи відрізнялися за дизайном і методологічною якістю; у частини досліджень ризик упередженості був підвищеним, а міждослідницька варіабельність показників залишалася істотною, що знижує внутрішню валідність сукупних оцінок і обмежує узагальнюваність висновків на інші популяції та клінічні контексти. Для зменшення зазначених впливів застосовано незалежний подвійний відбір та вилучення даних, розширені комбінації ключових слів і логічних операторів.

Limitations of the study

The authors of the manuscript knowingly certify that the limitations of this review are due to the predefined scope of the topic, time periods, and study types, as well as the availability of sources. The search strategy covered leading scientometric databases (pubmed, scopus, web of science, google scholar) with specific indexing dates. The included studies varied in design and methodological quality; in some studies, the risk of bias was elevated, and inter-study variability of indicators remained substantial, which reduces the internal validity of cumulative estimates and limits the generalizability of findings to other populations and clinical contexts. To mitigate these effects, independent double screening and data extraction, as well as extended combinations of keywords and boolean operators, were applied.

Перспективи подальших досліджень

Запропонована інтегративна концепція розглядає гострий ішемічний інсульт як клінічну фазу єдиного адаптивного континууму, що створює патофізіологічну основу для подальших фундаментальних, трансляційних і клінічних досліджень.

Prospects for further research

The proposed integrative concept considers acute ischemic stroke as a clinical phase of a unified adaptive continuum, establishing a pathophysiological basis for further fundamental, translational, and clinical research.

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 authors of the manuscript knowingly certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Дотримання етичних норм

Ethics statement

Ця робота є оглядом наукової літератури та не містить результатів оригінальних клінічних або експериментальних досліджень за участю людей чи тварин, тому не потребує затвердження етичною комісією та отримання інформованої згоди. Під час підготовки рукопису автори дотримувалися принципів академічної доброчесності. Для аналізу було відібрано лише ті літературні джерела, дослідження в яких проводилися з дотриманням сучасних біоетичних норм та принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації.

This work is a scientific literature review and does not contain the results of original clinical or experimental studies involving humans or animals; therefore, it does not require ethics committee approval or informed consent. During the preparation of the manuscript, the authors adhered to the principles of academic integrity. Only literature sources in which studies were conducted in compliance with modern bioethical standards and the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association were selected for analysis.

Використання штучного інтелекту

Use of Generative Artificial Intelligence

Автори підтверджують, що дане дослідження та рукопис статті підготовлено без використання технологій штучного інтелекту або генеративних моделей. Увесь процес – від розробки концепції, пошуку та аналізу літературних джерел до узагальнення результатів і написання тексту – виконано виключно авторами. Редагування та оформлення матеріалу також здійснювалися самостійно. Автори гарантують оригінальність роботи та несуть повну відповідальність за наукову обґрунтованість висновків і дотримання академічної доброчесності.

The authors confirm that this study and the manuscript of the article were prepared without the use of artificial intelligence technologies or generative models. The entire process – from concept development, literature search and analysis to summarizing the results and text writing – was performed exclusively by the authors. Editing and formatting of the material were also carried out independently. The authors guarantee the originality of the work and bear full responsibility for the scientific validity of the conclusions and adherence to academic integrity.

Первинні дані та матеріали

Data availability statement

Автори заявляють, що дане дослідження є наративним оглядом наукової літератури, тому первинні дані у вигляді індивідуальних медичних записів пацієнтів не збиралися та не використовувалися. Матеріали дослідження включають опубліковані наукові статті, систематичні огляди, метааналізи та міжнародні рекомендації, отримані з відкритих наукометричних баз даних (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar). Усі проаналізовані матеріали та набори даних, що підтверджують висновки цього огляду, належним чином процитовані у списку літератури і є загальнодоступними. Додаткові деталі щодо стратегії пошуку та відібраних джерел можуть бути надані авторами для рецензентів та зацікавлених дослідників за обґрунтованим запитом.

The authors state that this study is a narrative review of the scientific literature; therefore, primary data in the form of individual medical records of patients were not collected or used. The research materials include published scientific articles, systematic reviews, meta-analyses, and international guidelines obtained from open scientometric databases (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar). All analyzed materials and datasets supporting the conclusions of this review are properly cited in the reference list and are publicly available. Additional details regarding the search strategy and selected sources can be provided by the authors to reviewers and interested researchers upon reasonable request.

Інформація про фінансування

Funding information

Дослідження та підготовка публікації виконані за рахунок коштів державного бюджету України. Робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи на базі кафедри спортивної, фізичної та реабілітаційної медицини, фізичної терапії та ерготерапії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України. Дослідження проводилось у рамках теми «Гострий ішемічний інсульт як модель імунометаболічної дезадаптації та гострого стерильного запалення: від ішемії до резолюції, репарації та реабілітації», яка є складовою частиною комплексної наукової програми університету. Робота має прикладний характер і спрямована на вдосконалення системи фізичної реабілітації пацієнтів неврологічного профілю в Україні. Автори зазначають відсутність додаткового фінансування з боку комерційних організацій, виробників медичної техніки чи фармацевтичних компаній. Усі етапи дослідження, зокрема пошук та аналіз наукової літератури, узагальнення результатів та підготовку публікації, виконані виключно за рахунок ресурсів авторів та базового фінансування установи.

The research and preparation of the publication were funded by the state budget of Ukraine. This work is a fragment of the planned scientific research conducted at the Department of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Physical Therapy, and Occupational Therapy of the Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine. The study was carried out within the framework of the research theme «Acute ischemic stroke as a model of immunometabolic maladaptation and acute sterile inflammation: from ischemia to resolution, repair, and rehabilitation», which is an integral part of the university's comprehensive scientific program. The work is of an applied nature and aims to improve the system of physical rehabilitation for neurological patients in Ukraine. The authors declare the absence of additional funding from commercial organizations, medical equipment manufacturers, or pharmaceutical companies. All stages of the study, including the search and analysis of scientific literature, summarization of results, and preparation of the manuscript, were performed exclusively using the authors' resources and the basic funding of the institution.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Білецька Ольга Михайлівна – доктор медичних наук, професор кафедри спортивної, фізичної та реабілітаційної медицини, фізичної терапії, ерготерапії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Олександра Шпейєра, буд. 4, м. Харків, Україна, 61157;

е-mail: om.biletska@knmu.edu.ua

моб.: +38 (067) 299-77-55

Внесок автора: аналіз та відбір релевантних наукових джерел, участь у виконанні експериментальної частини роботи, підготовка тексту наукової статті та формулювання аргументованих висновків на основі отриманих результатів дослідження.

Латогуз Сергій Іванович – кандидат медичних наук, доцент кафедри спортивної, фізичної та реабілітаційної медицини, фізичної терапії, ерготерапії Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Олександра Шпейєра, буд. 4, м. Харків, Україна, 61157;

е-mail: si.latohez@knmu.edu.ua

моб.: +38 (066) 017-28-72

Внесок автора: розробка наукової концепції дослідження, організація та керівництво експериментальною роботою, комплексний аналіз та інтерпретація отриманих даних, здійснення статистичної обробки результатів.

Горячий Євгеній Владиславович – кандидат медичних наук, асистент кафедри екстреної та невідкладної медичної допомоги, ортопедії, травматології та протезування Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; просп. Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: yv.hariachyi@knmu.edu.ua

моб.: +38 (050) 628-86-88

Внесок автора: визначення наукової мети, організація та реалізація експериментального етапу, глибокий аналіз отриманих результатів із подальшою їхньою статистичною обробкою.

Biletska Olga Mykhailivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Physical Therapy and Occupational Therapy of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Oleksandra Shpeyera Str., Kharkiv, Ukraine, 61157;

е-mail: om.biletska@knmu.edu.ua

mob.: +38 (067) 299-77-55

Author's contribution: analysis and selection of relevant scientific sources, direct participation in the experimental part of the work, preparation of the scientific article text and formulation of reasoned conclusions based on the obtained research results

Latohez Serhii Ivanovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Sports, Physical and Rehabilitation Medicine, Physical Therapy, and Occupational Therapy of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Oleksandra Shpeyera Str., Kharkiv, Ukraine, 61157;

е-mail: si.latohez@knmu.edu.ua

mob.: +38 (066) 017-28-72

Author's contribution: development of the scientific concept of the study, organization and management of experimental work, comprehensive analysis and interpretation of the obtained data, statistical processing of the results.

Haryachiy Yevgeniy Vladyslavovych – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Emergency and Urgent Medical Care, Orthopedics, Traumatology and Prosthetics of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: yv.hariachyi@knmu.edu.ua

mob.: +38 (050) 628-86-88

Author's contribution: determination of the scientific goal, organization and implementation of the experimental stage, deep analysis of the obtained results with subsequent statistical processing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
19.07.2026

Отримано після рецензування
Received after review
21.08.2026

Прийнято до друку
Accepted for printing
31.08.2026

Опубліковано
Published
31.08.2026