

УДК 615.214.2:615.015.16-092.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625545>

Обзорная статья



# Аквариумные рыбки и температурная нейрофармакология. Обновление

А.Л. Ураков<sup>1,2</sup>, Е.Л. Фишер<sup>2</sup>, А.А. Лебедев<sup>3</sup>, П.Д. Шабанов<sup>3</sup><sup>1</sup> Институт термологии, Ижевск, Россия;<sup>2</sup> Ижевский государственный медицинский университет, Ижевск, Россия;<sup>3</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

В конце XX в. в России были начаты исследования температурной зависимости специфической фармакологической активности антигипоксантов и некоторых нейротропных лекарственных средств при нормо- и гипотермии различных биологических объектов в экспериментальных и клинических условиях. В начале XXI в. была разработана оригинальная биологическая модель острой гипоксии аквариумных рыбок. Это дало возможность изучить устойчивость рыбок к гипоксии, осуществить скрининг биологически активных веществ и оценить активность антигипоксантов при нормо- и гипотермии. Первые результаты использования этой модели позволили заключить, что динамика двигательной активности рыбок в условиях острой гипоксии аналогична динамике двигательной активности плода внутри матки при диагностической внутриутробной гипоксии, создаваемой добровольным апноэ у беременной женщины. Было установлено, что продолжительность периода неподвижного состояния рыбок и плодов при гипоксии прямо пропорциональна величине их устойчивости к гипоксии. Снижение в условиях острой гипоксии температуры воды с плавающими в ней рыбками на 10 °С увеличивает продолжительность периода неподвижного состояния рыбок и периода сохранения их жизнеспособности более чем в 2 раза, а предварительное введение в воду перекиси водорода в терапевтической дозе в сочетании с гипотермией увеличивает соответствующие периоды в 4 раза. Также было обнаружено, что такие нейротропные лекарственные средства, как спирт этиловый, местные и общие анестетики, полностью исключают болевой синдром, развивающийся при локальной гипотермии в норме. Кроме этого, было показано, что опускание на 2 мин в воду с тающим льдом кистей рук людей, находящихся в состоянии алкогольного опьянения и/или хирургического наркоза, исключает появление в кистях чувства боли и ускоряет развитие в коже кистей последующей гиперемии в 2 раза по сравнению с нормой.

**Ключевые слова:** биологическая модель; гипоксия; температура; гипотермия; антигипоксанты; ноотропы; адаптация; перекись водорода.

## Как цитировать

Ураков А.Л., Фишер Е.Л., Лебедев А.А., Шабанов П.Д. Аквариумные рыбки и температурная нейрофармакология. Обновление // Психофармакология и биологическая наркология. 2024. Т. 15, № 1. С. 41–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625545>

DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625545>

Review Article

# Aquarium fish and temperature neuropharmacology: Update

Aleksandr L. Urakov<sup>1,2</sup>, Evgeniy L. Fisher<sup>2</sup>, Andrei A. Lebedev<sup>3</sup>, Petr D. Shabanov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Thermology, Izhevsk, Russia;

<sup>2</sup> Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

<sup>3</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

At the end of the 20th century in Russia, research on temperature dependence of specific pharmacological activity of antihypoxants and some neurotropic drugs under normo- and hypothermia of various biological objects in experimental and clinical conditions was started. At the beginning of the 21st century, an original biological model of acute hypoxia in aquarium fish was developed. This model made it possible to start the study of fish resistance to hypoxia, screen biologically active substances, and evaluate the activity of antihypoxants under normo- and hypothermia. The initial results of using this model allowed us to conclude that the dynamics of motor activity of fish under acute hypoxic conditions are similar to that of motor activity of fetuses inside the uterus under diagnostic intrauterine hypoxia created by voluntary apnea in a pregnant woman. The period of immobility of fish and fetuses under hypoxia was directly proportional to the value of their resistance to hypoxia. The reduction in conditions of acute hypoxic water temperature with floating fish in it at 10°C lengthens the duration of the immobile state of fish and preservation of their viability more than two times, and the preliminary introduction of hydrogen peroxide in the water in therapeutic dose along with hypothermia lengthens the corresponding periods by four times. Neurotropic drugs such as ethyl alcohol and local and general anesthetics will completely eliminate the pain syndrome that develops during local hypothermia in healthy patients. In addition, immersing the hands of people under alcohol intoxication and/or surgical anesthesia in water with melting ice for 2 min alleviates pain in the hands and accelerates the development of subsequent hyperemia in the skin of the hands by two times compared with the norm.

**Keywords:** biological model; hypoxia; temperature; hypothermia; antihypoxants; nootropics; adaptation; hydrogen peroxide.

## To cite this article

Urakov AL, Fisher EL, Lebedev AA, Shabanov PD. Aquarium fish and temperature neuropharmacology: Update. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2024;15(1):41–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/phbn625545>

Received: 24.12.2023

Accepted: 06.02.2024

Published: 14.03.2024

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время общепринятые представления о системных и локальных механизмах адаптации человека к экстремальным состояниям и их лекарственной коррекции ограничиваются значениями функциональной активности органов и тканей, проявляющимися в границах диапазона «нормальной» температуры тела здорового взрослого человека [1–3]. При этом нормальной температурой тела здоровых людей в возрасте 40 лет и моложе считается температура около  $37 \pm 0,5$  °C, т. е. в диапазоне 36,5–37,5 °C (97,7–99,5 °F) [4, 5].

Опираясь на указанные представления о температуре тела людей экспериментальные исследования в области физиологии и фармакологии проводятся в основном на теплокровных, но не на пойкилотермных животных. Лидерство по количеству животных, используемых в биомедицинских исследованиях, занимают мыши, крысы и кролики [6–11]. Сообщается, что около 95 % таких исследований было проведено на крысах и мышах. Однако не грызуны, а собаки, свиньи и обезьяны обладают свойствами, делающими их незаменимыми для исследования болезней человека и фармакологической активности лекарств [12–14]. Тем не менее число этих животных составило менее 1 % от всех теплокровных животных, использованных в биомедицинских исследованиях [15–17].

Следовательно, научным обоснованием выбора грызунов для медико-биологических исследований с целью моделирования болезней человека и изучения действия лекарств является температурный гомеостаз животных, похожий на температурный гомеостаз здорового взрослого человека. При этом игнорируется кардинальное отличие анатомии, физиологии, массы тела, образа жизни, средней продолжительности жизни, а также болезней этих грызунов от соответствующих характеристик людей. Более того, в конце XX в. отдельные виды грызунов были специально выведены для моделирования некоторых болезней человека. Однако продолжает умалчиваться тот факт, что основные медико-биологические характеристики этих животных отличаются от соответствующих характеристик взрослых людей в 10 и более раз. Например, мыши болеют несколько дней и живут 1–3 года, тогда как продолжительность болезней у людей может составлять несколько недель, месяцев и лет, а средняя продолжительность жизни людей превысила 70 лет; масса взрослых мышей составляет в среднем 20–25 г, тогда как масса среднестатистического пациента — около 70 кг [18–20]. Иными словами, мелкие грызуны заняли лидерство в биомедицинских исследованиях далеко не по сходству основных анатомо-функциональных и адаптационных характеристик их организма с аналогичными характеристиками организма людей в норме и при болезнях.

С другой стороны, значения реальной температуры многих частей тела человека нередко выходят за рамки температурной нормы. Чтобы убедиться в этом, достаточно

вспомнить, с одной стороны, о турецкой бане хамам и аэрозолях для ингаляций, температура вдыхаемых паров (аэрозолей) в которых может достигать 55 °C [21, 22], а с другой стороны, о погружении тела человека в ледяную воду и выходе человека голым на мороз при температуре воздуха ниже 0 °C. При этом температура среды взаимодействия является важнейшим фактором химических и биохимических реакций, лежащих в основе метаболизма тканей и их реакции на действие лекарств [3]. Сообщалось, что в самом общем виде влияние температуры на скорость течения химических реакций, интенсивность обменных процессов, а также фармакокинетику и фармакодинамику лекарственных средств описывается законом Аррениуса [23–25]. Суть этого закона обычно иллюстрируется следующим правилом: скорости всех элементарных реакций увеличиваются в 2–4 раза при повышении температуры взаимодействующих сред на 10 °C. Поэтому исследование фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных средств не должно ограничиваться температурой тканей и лекарств только в диапазоне от 36,5 до 37,5 °C.

Поскольку допустимое расширение границ локальной температуры органов и тканей пациентов в сторону охлаждения превышает допустимое расширение их в сторону нагревания, проведение фармакологических экспериментов в условиях гипотермии является более важным и многообещающим, чем в условиях гипертермии. В связи с тем, что система поддержания температурного гомеостаза организма теплокровных животных активно препятствует понижению и повышению их температуры, теплокровные животные не совсем пригодны для температурных медико-биологических исследований. Зато незаменимую роль для исследований в области температурной фармакологии могут сыграть пойкилотермные животные, в том числе аквариумные рыбки [26].

## ЭКСПЕРИМЕНТЫ НА МЫШАХ, КРЫСАХ И КРОЛИКАХ. ЧТО МЫ НЕ УЧИТЫВАЕМ ПРИ АНАЛИЗЕ ПОЛУЧАЕМЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ?

Особенность медико-биологических экспериментов на мышах, крысах и кроликах, проводимых по стандарту доклинических исследований, заключается в том, что стандарт не включает тепловизорный мониторинг динамики температуры исследуемых лекарств и тел животных при их взаимодействии, равно как и температуры пищи, питьевой воды, воздуха и окружающих предметов в помещениях, где осуществляется экспериментальная лекарственная терапия [11, 12]. В таких условиях вряд ли возможно сохранение температуры всех перечисленных объектов в пределах 36,5–37,5 °C на протяжении многих часов и дней курсовой лекарственной терапии. В связи с этим результаты, полученные в лабораторных

и экспериментальных исследованиях при полном соблюдении принципов надлежащей лабораторной практики (Principles of good laboratory practice), не являются абсолютно точными, поскольку полученные результаты допускают влияние на них неконтролируемого температурного фактора. Это происходит по неведению исследователей о бесконтрольно изменяющейся температуре всех взаимодействующих объектов [27–30].

Очевидность такого заключения станет понятной каждому исследователю, если он ответит на вопрос о том, каков диапазон реальной температуры взаимодействующих лекарств, теплокровных животных, питьевой воды, пищи и окружающих предметов в реальности при современных фармакологических экспериментах, считающихся качественными. Вряд ли кто-то будет спорить с тем, что лекарства, пища, питьевая вода, вводимые в организм животных, а также предметы, с которыми контактируют животные при доклинических исследованиях, не подогреваются до температуры 37 °С. В период фармакологического эксперимента указанные объекты имеют комнатную температуру, а именно около 24–26 °С. Иными словами, они холодные по отношению к нормальной температуре тела теплокровных животных. В связи с этим во всех без исключения экспериментах имела место не учитываемая локальная гипотермия определенных органов и тканей экспериментальных животных. В частности, желудок охлаждали принятые внутрь холодные лекарства, пищевые продукты и питьевая вода, а такие мягкие ткани, как кожа, подкожно-жировая клетчатка, скелетная мышца и кровь, охлаждались холодными лекарственными растворами в местах инъекций. В то же время температура поверхности тела животных, за исключением носа, кончиков ушей и хвостов (у мышей и крыс), находилась в пределах физиологической нормы, т. е. не была холодной, поскольку надежно защищена от охлаждения теплоизоляционным слоем шерсти [32–33].

В отличие от экспериментов на теплокровных животных в клинических и бытовых условиях имели место другие значения локальной температуры частей тела человека при взаимодействии лекарств, пищевых продуктов, воды и окружающих предметов. Дело в том, что в медицинских и бытовых условиях лекарства очень редко подогреваются до 37 °С, поэтому вводятся в организм пациентов при температуре окружающей среды, т. е. холодными. В связи с этим в большинстве случаев лекарства создают зоны локальной гипотермии на путях введения. Но иногда лекарства подогревают до температуры 37–42 °С, и поэтому они поступают в организм теплыми. В таких случаях они могут формировать очаги гипертермии в тканях, с которыми взаимодействуют непосредственно в местах введения. Кроме этого, пищевые продукты и питьевая вода, принимаемые внутрь разными людьми утром, в обед и вечером, могут иметь либо очень низкую температуру (быть холодными), либо температуру тела, либо температуру, превышающую норму (быть горячими).

Поэтому лекарства, пища и питьевая вода могут формировать различные очаги локальной гипо- или гипертермии в различных участках системы пищеварения и в разные периоды курсовой лекарственной терапии. Кроме этого, в условиях комнатной температуры такие части тела людей, как кисти рук, шея и лицо, имеют температуру ниже 36,5 °С, поскольку не имеют естественного теплоизоляционного покрытия. Именно поэтому эти части тела человека во многих случаях имеют температуру ниже нормальной температуры его тела [34–39]. Кроме этого, указанные открытые части тела людей часто соприкасаются с холодными предметами, поэтому охлаждаются ими, а иногда могут получить холодные повреждения обратимого и/или необратимого характера (обморожения) [40, 41].

Из этого следует, что информация о фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных средств, которая была получена в опытах на мышках, крысах и кроликах без мониторинга температуры всех взаимодействующих объектов, не является абсолютно точной, поскольку она получена в условиях, допускающих неконтролируемое изменение локальной температуры различных участков тела животных, лекарств, пищи, питьевой воды и окружающих предметов. В некоторых случаях локальная температура определенных частей тела животных выходила за рамки условной температурной нормы на неизвестную величину и на неопределенный промежуток времени. К тому же исключено сходство изображений используемых в фармакологических экспериментах мышей, крыс и кроликов на экране тепловизора с изображением тел пациентов, особенно при локальном применении холодных предметов в целях достижения терапевтической гипотермии.

Совершенно иная динамика температуры тела экспериментальных животных может быть получена, если использовать не теплокровных, а пойкилотермных животных, чья температура тела меняется под действием внешних теплоносителей практически так же, как температура находящегося рядом лекарств, пищевых продуктов, воды и прочих неживых предметов. Указанные объекты приобретают практически одинаковую температуру через определенный период нахождения в условиях выбранного температурного режима. Благодаря этому взаимодействие лекарств, пищевых продуктов, воды и других объектов с пойкилотермным животным при выбранном и неизменном температурном режиме вызывает минимальное изменение локальной температуры тела животного.

## АКВАРИУМНЫЕ РЫБКИ КАК ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ ВЫСОКОТОЧНОЙ ТЕМПЕРАТУРНОЙ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИИ

Растущая распространенность терапевтической гипотермии повышает значение температурной фармакологии

для роста эффективности и безопасности фармако-холодовой терапии, осуществляемой в медицинской практике [42–44]. Дело в том, что перечень лекарств и медицинских технологий, специально разработанных для фармакохолодовых воздействий при определенных значениях общей и/или локальной температуры органов и тканей пациентов, очень ограничен [25, 45, 46]. Это вызвано тем, что большинство фармакологических исследований было проведено на теплокровных экспериментальных животных в условиях нормотермии [47, 48]. Очень редко систематизированные фармакологические исследования выполнялись в условиях общей и/или локальной гипотермии с использованием холоднокровных животных. В связи с этим современные сведения о фармакокинетике и фармакодинамике лекарств, включая нейротропные средства, относятся к их взаимодействию с теплокровными животными и только в условиях нормотермии [49, 50].

Для уточнения информации о влиянии гипотермии на фармакокинетику и фармакодинамику известных и новых лекарств очень важно использовать подходящие животные модели, которые позволяют имитировать температурные влияния в более «чистом» виде, чем модели на теплокровных животных. Только так можно понять прямую зависимость фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов от температуры в условиях терапевтической гипотермии. Точные сведения о фармакологической активности «старых» и «новых» лекарств в условиях легкой, умеренной и глубокой гипотермии могут повысить эффективность и безопасность терапевтической гипотермии в будущем. Дело в том, что разные уровни гипотермии по-разному влияют на метаболизм и функцию органов и тканей [3]. В частности, сообщалось, что начало умеренного локального охлаждения различных частей тела человека вызывает появление в них чувства боли, тогда как более длительное и/или глубокое охлаждение вызывает локальную анестезию [51–53]. Кроме того, было показано, что динамика кровоснабжения, локальной боли и температуры кистей рук при охлаждении может зависеть не только от степени охлаждения тканей, но и от применяемых нейротропных лекарственных средств, в частности этилового спирта, ингаляционных, внутривенных и/или местных анестетиков [53]. В качестве доказательства сообщалось, что после 2-минутного опускания кистей рук в воду со льдом динамика локальной температуры ладоней и пальцев рук у людей, находящихся в состоянии алкогольного опьянения или наркоза, повышается до нормальных значений в 2 раза быстрее, чем у трезвых людей.

Было показано, что эксперименты в области температурной нейрофармакологии могут быть выполнены на аквариумных рыбках разных пород (гуппи, голубые неоны, меченосцы и др.) [26]. Тем не менее в настоящее время в медико-биологических исследованиях лидерство

занимают рыбки данио рерио (*Danio rerio* или Zebrafish) [54–58].

Использование аквариумных рыбок в качестве альтернативы дорогостоящим и трудоемким биологическим моделям на теплокровных животных имеет несколько преимуществ. Одно из главных – это то, что модели на рыбках экономически более выгодны и могут быть легко разработаны за короткий период времени [57–61]. Однако самым главным преимуществом аквариумных рыбок для их использования в температурной нейрофармакологии является то, что они холоднокровные, поэтому допускают «беспрепятственное» изменение температуры своего тела, особенно в сторону охлаждения, что очень перспективно для развития терапевтической гипотермии [26, 62].

Другая особенность аквариумных рыбок, выгодно отличающих их от теплокровных животных, — хорошая сохранность двигательной активности в условиях гипотермии, которая может наглядно демонстрировать состояние животных [63]. Именно благодаря этой особенности аквариумные рыбки могут быть использованы для скрининга антигипоксантов в условиях не только умеренной, но и глубокой гипотермии. Первые статьи об этом были опубликованы в 2014 г. [26, 62–64]. В этих статьях сообщалось, что мониторинг динамики двигательной активности аквариумных рыб, а также цвета их плавников и прозрачности воды в условиях острой гипоксии, создаваемой прекращением поступления атмосферного воздуха в воду, в которой плавают рыбки, дает информацию об устойчивости рыб к гипоксии и о резервах адаптации к ней. В частности, было показано, что в норме рыбки находятся в неподвижном состоянии вплоть до исчерпания всех резервов адаптации к гипоксии, после чего плавники приобретают более темную окраску, у рыб внезапно развивается период судорожной двигательной активности, затем в воде появляются фекалии и вскоре рыбки погибают. В указанных исследованиях моделирование острой гипоксии достигалось путем помещения каждой рыбки в 5 или 2,5 мл пресной воды, находящейся в герметичной прозрачной емкости (внутри шприца) при определенной температуре в диапазоне 16–26 °С, отличающейся от серии к серии на 1 °С. Каждая рыбка находилась в воде внутри отдельного прозрачного шприца при стабильной температуре. Регистрировались продолжительность неподвижного состояния рыб, частота дыхательных движений жаберных дуг, открывания рта, частота и амплитуда колебаний плавников, динамика цвета плавников и продолжительность жизни рыбок в условиях прекращения поступления атмосферного воздуха в воду.

Сообщалось, что длительность периодов неподвижности и жизнеспособности рыбок в герметичной емкости после прекращения поступления атмосферного воздуха в воду, в которой находились рыбки, зависела от температуры воды следующим образом: при температуре воды

16 °C рыбки оставались неподвижными и живыми в условиях прекращения поступления воздуха в воду в 2,2–2,3 раза дольше, чем при 26 °C. Установлено, что предварительное введение в воду раствора 3 % перекиси водорода в дозе 0,2 мл/кг рыбы увеличивает соответствующие периоды неподвижности и жизнеспособности рыбок в условиях гипоксии при 16 °C в 4 раза по сравнению с нормой [62–64].

Показано, что выявленная динамика двигательной активности (неподвижности) аквариумных рыбок в условиях острой гипоксии оказалась очень похожей на динамику двигательной активности (неподвижности) плода внутри матки у беременных женщин при апноэ во второй половине беременности [65]. Это позволило предложить аквариумных рыбок для моделирования внутриутробной гипоксии плода внутри матки беременной женщины. Ведь рыбы и плоды плавают в жидкости, не дышат легкими и не нуждаются в системе поддержания температурного гомеостаза своего тела. Сообщалось также, что модель гипоксии на аквариумных рыбках оказалась пригодной для скрининга антигипоксантов, ноотропов и носителей кислорода при разных температурных режимах, включая гипотермию [62–66].

Вряд ли кто-то будет спорить с тем, что аквариумные рыбки имеют преимущества для более точных аэрокосмических исследований, поскольку они, с одной стороны, упрощают и уточняют исследование роли гравитации (невесомости) на состояние организма, а с другой стороны, позволяют повысить точность температурных нейрофармакологических исследований аэрокосмической направленности по сравнению с теплокровными животными [67].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в конце XX в. в России были начаты исследования температурной зависимости специфической фармакологической активности антигипоксантов и некоторых нейротропных лекарственных средств при нормо- и гипотермии различных биологических объектов в экспериментальных и клинических условиях. В начале XXI в. была разработана оригинальная биологическая модель острой гипоксии аквариумных рыбок. Эта модель позволила изучить устойчивость рыбок к гипоксии, осуществить скрининг биологически активных веществ и оценить активность антигипоксантов при разных температурных режимах. Использование этой модели позволило обнаружить, что динамика двигательной активности рыбок в условиях острой гипоксии аналогична динамике двигательной активности плода при диагностической внутриутробной гипоксии, создаваемой добровольным апноэ у беременной женщины. Было установлено, что значение продолжительности периода неподвижного состояния рыбок и плодов при гипоксии прямо пропорционально величине их устойчивости к гипоксии. Снижение в условиях острой гипоксии температуры воды с плавающими

в ней рыбками на 10 °C увеличивает продолжительность периода неподвижного состояния рыбок и период сохранения их жизнеспособности более чем в 2 раза, а предварительное введение в воду перекиси водорода в терапевтической дозе в сочетании с гипотермией удлинит соответствующие периоды в 4 раза. Также было обнаружено, что такие нейротропные лекарственные средства, как этиловый спирт, местные и общие анестетики, полностью исключают болевой синдром, развивающийся при локальной гипотермии в норме. Кроме этого, было показано, что опускание на 2 мин в воду с тающим льдом кистей рук людей, находящихся в состоянии алкогольного опьянения и/или хирургического наркоза, исключает появление в кистях чувства боли и ускоряет развитие в коже кистей последующей гиперемии в 2 раза по сравнению с нормой.

Хочется надеяться, что использование в области температурной нейрофармакологии моделей с аквариумными рыбками позволит в ближайшем будущем обновить классические сведения о фармакокинетике и фармакодинамике нейротропных лекарственных средств [68, 69]. Это позволит повысить эффективность и безопасность применения нейротропных лекарственных средств при различных болезнях и экстремальных состояниях. Ожидается прогресс в исследованиях фармакоологической анальгезии, фармакоологической анестезии, фармакоологической кардиопротекции, фармакоологической церебропротекции и даже фармакоологической репродукции [3, 24, 25, 70, 71].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого автора: А.Л. Ураков, П.Д. Шабанов — разработка общей концепции; А.Л. Ураков, Е.Л. Фишер, А.А. Лебедев — написание статьи, анализ данных.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Authors contribution.** Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. The contribution of each author: A.L. Urakov, P.D. Shabanov — general concept discussion; A.L. Urakov, E.L. Fischer, A.A. Lebedev, P.D. Shabanov — manuscript drafting, writing and pilot data analyses.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Guyton and hall textbook of medical physiology. 12th ed. / J.E. Hall, editor. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2022.
2. Ritter J.M., Lewis L.D., Mant T., Ferro A. A textbook of clinical pharmacology and therapeutics. 5th ed. London: CRC Press, 2008. 480 p.
3. Ураков А.Л. Рецепт на температуру. Ижевск: Удмуртия, 1988. 76 с.
4. Mackowiak P.A., Wasserman S.S., Levine M.M. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich // *JAMA*. 1992. Vol. 268, N. 12. P. 1578–1580. doi: 10.1001/jama.1992.03490120092034
5. Ley C., Heath F., Hastie T., et al. Defining usual oral temperature ranges in outpatients using an unsupervised learning algorithm // *JAMA Intern Med*. 2023. Vol. 183, N. 10. P. 1128–1135. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.4291
6. Spurney C.F., Gordish-Dressman H., Guerron A.D., et al. Preclinical drug trials in the mdx mouse: assessment of reliable and sensitive outcome measures // *Muscle Nerve*. 2009. Vol. 39, N. 5. P. 591–602. doi: 10.1002/mus.21211
7. Sato M., Goto M., Yamanouchi K., Sakurai H. A new immunodeficient Duchenne muscular dystrophy rat model to evaluate engraftment after human cell transplantation // *Front Physiol*. 2023. Vol. 14. ID 1094359. doi: 10.3389/fphys.2023.1094359
8. Zarubina I.V., Shabanov P.D. The significance of individual resistance to hypoxia for correction of the consequences of craniocerebral trauma // *Neurosci Behav Physiol*. 2005. Vol. 35, N. 2. P. 215–219. doi: 10.1007/s11055-005-0016-2
9. Zarubina I.V., Shabanov P.D. Neuroprotective effects of peptides during ischemic preconditioning // *Bull Exp Biol Med*. 2016. Vol. 160, N. 4. P. 448–451. doi: 10.1007/s10517-016-3193-9
10. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Streltsov V.F., Pavlenko V.P. P.6.d.002 Involvement of amygdaloid and hypothalamic CRF receptors in the reinforcing effects of psychoactive drugs in rats // *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008. Vol. 18, N. S4. ID S540. doi: 10.1016/S0924-977X(08)70819-8
11. Elmore A.R., Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgite, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite // *Int J Toxicol*. 2003. Vol. 22, N. S1. P. 37–102. doi: 10.1177/1091581803022S115
12. de Almeida E.R.D., Simão A.N.C., Morimoto H.K., et al. Pvull genetic polymorphism of low density lipoprotein receptor in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: possible association with dyslipidemia // *J AIDS Clin Res*. 2014. Vol. 5, N. 11. P. 362–370. doi: 10.4172/2155-6113.1000362
13. Humphries S.E., Norbury G., Leigh S., et al. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? // *Curr Opin Lipidol*. 2008. Vol. 19, N. 4. P. 362–368. doi: 10.1097/MOL.0b013e32830636e5
14. Usifo E., Leigh S.E., Whittall R.A., et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment // *Ann Hum Genet*. 2012. Vol. 76, N. 5. P. 387–401. doi: 10.1111/j.1469-1809.2012.00724.x
15. Gluck J.P., Bell J. Ethical issues in the use of animals in biomedical and psychopharmacological research // *Psychopharmacology (Berl)*. 2003. Vol. 171, N. 1. P. 6–12. doi: 10.1007/s00213-003-1478-y
16. Andersen M.L., Winter L.M.F. Animal models in biological and biomedical research - experimental and ethical concerns // *An Acad Bras Cienc*. 2019. Vol. 91, N. S1. ID e20170238. doi: 10.1590/0001-3765201720170238
17. Katkuri M. A mini review: ethical usage of animals in pharmacological research // *Res Rev: J Pharmacol Toxicol Stud*. 2016. Vol. 43. P. 111–118.
18. Uraikov A., Sokolova V., Samorodov A. Perspective chapter: clinical standard of a geriatric patient as a virtual target for correction of pharmacotherapy of hypertension and stroke in the elderly. In: *Stroke - management pearls / Agrawal A., editor*. Rijeka: IntechOpen, 2023. doi: 10.5772/intechopen.110671
19. Ураков А.Л. Как действуют лекарства внутри нас. Ижевск: Удмуртия, 1993. 432 с. EDN: UCOEQN
20. Uraikov A.L. Theoretical and real world in obstetrics and gynecology // *Acta Scientific Women's Health*. 2023. Vol. 5, N. 12. P. 1–2. doi: 10.31080/ASWH.2023.05.0539
21. Патент РФ на изобретение № 2735502 / 03.11.2020. Бюл. № 31. Самылина И.А., Альес М.Ю., Ураков А.Л., и др. Аэрозоль для ингаляции при обструктивном бронхите.
22. Патент РФ на изобретение № 2742505 / 08.02.2021. Бюл. № 4. Ураков А.Л., Уракова Н.А. Аэрозоль для инвазивной механической вентиляции легких при COVID-19.
23. Ураков А.Л. История формирования термофармакологии в России // *Успехи современного естествознания*. 2014. № 12. С. 29–39. EDN: SZTNXV
24. Uraikov A.L. How temperature pharmacology was formed: history in personalities // *J Drug Deliv Ther*. 2020. Vol. 10, N. 4-s. P. 226–231. doi: 10.22270/jddt.v10i4-s.4208
25. Ураков А.Л. Температурная фармакология: история и определение // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2021. Т. 19, № 1. С. 87–96. EDN: YIGBEQ doi: 10.17816/RCF19187-96
26. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Чернова Л.В. Способ скрининга антигипоксантов // *Успехи современного естествознания*. 2014. № 9. С. 24–27. EDN: SJLPQF
27. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., и др. Использование тепловизора для оценки постинъекционной и постинфузионной локальной токсичности растворов лекарственных средств // *Проблемы экспертизы в медицине*. 2009. Т. 9, № 1. С. 27–29. EDN: OKFCCL
28. Ураков А.Л. Инфракрасное тепловидение и термология как основа безопасной лучевой диагностики в медицине // *Фундаментальные исследования*. 2013. № 9-4. С. 747–751. EDN: RSSDXP
29. Uraikov A.L. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for the creation of materials with new properties // *Epítőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2015. Vol. 67, N. 1. P. 2–6. doi: 10.14382/epitoanyag-jsbcm.2015.1.263
30. Uraikov A.L. Thermology is the basis of medicine since ancient times // *Thermol Int*. 2017. Vol. 27, N. 2. P. 78–79.
31. Cilulko J., Janiszewski P., Bogdaszewski M., Szczygielska E. Infrared thermal imaging in studies of wild animals // *Eur J Wildl Res*. 2012. Vol. 59, N. 1. P. 17–23. doi: 10.1007/s10344-012-0688-1

- 32.** Pereira C.B., Kunczik J., Ziegłowski L., et al. Remote welfare monitoring of rodents using thermal imaging // *Sensors* (Basel). 2018. Vol. 18, N. 11. ID 3653. doi: 10.3390/s18113653
- 33.** Verduzco-Mendoza A., Bueno-Nava A., Wang D., et al. Experimental applications and factors involved in validating thermal windows using infrared thermography to assess the health and thermostability of laboratory animals // *Animals* (Basel). 2021. Vol. 11, N. 12. ID 3448. doi: 10.3390/ani11123448
- 34.** Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., и др. Влияние кратковременной гипоксии и ишемии на температуру кистей рук и цветовую гамму их изображения на экране тепловизора // *Медицинский альманах*. 2010. № 2. С. 299–301. EDN: MBFRMR
- 35.** Ураков А.Л., Уракова Н.А., Уракова Т.В., и др. Многоцветность изображения рук на экране тепловизора как показатель эффективности реанимационных мероприятий при клинической смерти // *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2010. № 1. С. 57–59. EDN: LLPJPD
- 36.** Urakov A., Urakova N., Kasatkin A., Dementyev V. Temperature and blood rheology in fingertips as signs of adaptation to acute hypoxia // *JOP Conf. Series*. 2017. Vol. 790. ID 012034. doi: 10.1088/1742-6596/790/1/012034
- 37.** Urakov A.L., Kasatkin A.A., Urakova N.A., Ammer K. Infrared thermographic investigation of fingers and palms during and after application of cuff occlusion test in patients with hemorrhagic shock // *Thermol Int*. 2014. Vol. 24, N. 1. P. 5–10.
- 38.** Urakov A.L., Kasatkin A.A., Ammer K., Gurevich K.G. The dynamics of fingertip temperature during voluntary breath holding and its relationship to transcutaneous oximetry // *Thermol Int*. 2019. Vol. 29, N. 2. P. 65–66.
- 39.** Urakova N.A., Urakov A.L. A series of multiple spontaneous pregnancy losses in thrombophilia can be interrupted by infrared diagnosis of hypoxia // *Acta Scientific Women's Health*. 2023. Vol. 5, N. 6. P. 33–34.
- 40.** Urakov A.L., Ammer K., Dementiev V.B., et al. The contribution of Infrared Imaging to designing a “winter rifle” – An observation study // *Thermol Int*. 2019. Vol. 29, N. 1. P. 46.
- 41.** Urakov A.L., Ammer K., Stolyarenko A.P. Effect of insulating material in saxophone keys on the dynamics of fingertip skin temperature of musicians in cold weather // *Thermol Int*. 2022. Vol. 32, N. 2. P. 27–35.
- 42.** Laptok A. The importance of temperature on the neurovascular unit // *Early Hum Dev*. 2014. Vol. 90, N. 10. P. 713–717. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.06.008
- 43.** Jackson T.C., Kochanek P.M. A new vision for therapeutic hypothermia in the era of targeted temperature management: a speculative synthesis // *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2019. Vol. 9, N. 1. doi: 10.1089/ther.2019.0001
- 44.** Urakova N., Urakov A., Shabanov P., Sokolova V. Aerobic brain metabolism, body temperature, oxygen, fetal oxygen supply and fetal movement dynamics as factors in stillbirth and neonatal encephalopathy. Invention review // *Azerbaijan Pharm Pharmacother J*. 2023. Vol. 22, N. 2. P. 105–112. doi: 10.61336/appj/22-2-24
- 45.** Sun Y.-J., Zhang Z.-Y., Fan B., Li G.-Y. Neuroprotection by therapeutic hypothermia // *Front Neurosci*. 2019. Vol. 13. ID 586. doi: 10.3389/fnins.2019.00586
- 46.** Urakov A.L., Urakova N.A., Stolyarenko A.P. The «desired» temperature value in the selected area of the body is the main condition for the effectiveness of drugs // *J Bio Innov*. 2020. Vol. 9, N. 4. P. 499–504. doi: 10.46344/JBINO.2020.v09i04.09
- 47.** Church J.T., Alghanem F.A., Deatrick K.B., et al. Normothermic ex vivo heart perfusion: effects of live animal blood and plasma cross circulation // *ASAIO Journal*. 2017. Vol. 63, N. 6. P. 766–773. doi: 10.1097/MAT.0000000000000583
- 48.** Tchouta L., Drake D., Hoenerhoff M., et al. Twenty-four-hour normothermic perfusion of isolated ex vivo hearts using plasma exchange // *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022. Vol. 164, N. 1. P. 128–138. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.11.158
- 49.** Шабанов П.Д., Лебедев А.А. *Нейрофармакология*. Санкт-Петербург: Изд-во СПбУТДиЭ, 2012. 246 с.
- 50.** Mohs R.C., Greig N.H. Drug discovery and development: Role of basic biological research // *Alzheimers Dement* (NY). 2017. Vol. 3, N. 4. P. 651–657. doi: 10.1016/j.trci.2017.10.005
- 51.** Werner M.U., Lassen B., Pedersen J.L., Kehlet H. Local cooling does not prevent hyperalgesia following burn injury in humans // *Pain*. 2002. Vol. 98, N. 3. P. 297–303. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00030-1
- 52.** East C.E., Begg L., Henshall N.E., et al. Local cooling for relieving pain from perineal trauma sustained during childbirth // *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. N. 5. ID CD006304. doi: 10.1002/14651858
- 53.** Уракова Н.А., Касаткин А.А. Влияние анестезирующих средств на динамику температуры пальцев руки после их охлаждения // *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015. № 1–4. С. 25–27. EDN: TILJPH
- 54.** Zhang L., Zhou J. Zebrafish: A smart tool for heart disease research // *J Fish Biol*. 2023. doi: 10.1111/jfb.15585
- 55.** McBryan T.L., Anttila K., Healy T.M., Schulte P.M. Responses to temperature and hypoxia as interacting stressors in fish: Implications for adaptation to environmental change // *Integr Comp Biol*. 2013. Vol. 53, N. 4. P. 648–659. doi: 10.1093/icb/ict066
- 56.** Ураков А.Л., Уракова Н.А., Чернова Л.В. Влияние температуры, атмосферного давления, антигипоксантов и химического «аккумулятора кислорода» на жизнеспособность рыб в воде без доступа воздуха // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2014. № 8–2. С. 48–52. EDN: SFWCZH
- 57.** Khan F.R., Alhewairini S.S. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model organism. In: *Current trends in cancer management / Streba L., Gheonea D.I., Schenker M., editors. IntechOpen*, 2019. doi: 10.5772/intechopen.81517
- 58.** Lim S., Kang H., Kwon B., et al. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model organism for screening nephrotoxic chemicals and related mechanisms // *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022. Vol. 242. ID 113842. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113842
- 59.** Magalhães F.E.A., Bezerra de Sousa C.Á.P., Rodrigues Santos S.A.A., et al. Adult zebrafish (*Danio rerio*): an alternative behavioral model of formalin-induced nociception // *Zebrafish*. 2017. Vol. 14, N. 5. P. 422–429. doi: 10.1089/zeb.2017.1436
- 60.** Camilo C.J., Leite D.O.D., da S Mendes J.W., et al. Analysis toxicity by different methods and anxiolytic effect of the aqueous extract *Lippia sidoides* Cham // *Sci Rep*. 2022. Vol. 12, N. 1. ID 20626. doi: 10.1038/s41598-022-23999-9
- 61.** da Silva Campelo M., Câmara Neto J.F., de Souza Á.L., et al. Clove volatile oil-loaded nanoemulsion reduces the anxious-like behavior in adult zebrafish // *Daru*. 2023. Vol. 31, N. 2. P. 183–192. doi: 10.1007/s40199-023-00473-z



62. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Чернова Л.В. Способ скрининга антигипоксантов // Успехи современного естествознания. 2014. № 9-1. С. 24–27. EDN: SJLPQF

63. Чернова Л.В. Динамика двигательной активности аквариумных рыбок при их гипоксии // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. 2014. Т. 16, № 3. С. 9–11. EDN: RZUZBL

64. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Чернова Л.В. Аналогии поведения рыбок в воде и плодов в матке беременных женщин при острой гипоксии // Международный журнал экспериментального образования. 2014. № 1-2. С. 83–86. EDN: PZBSYO

65. Shabanov P., Samorodov A., Urakova N., et al. Low fetal resistance to hypoxia as a cause of stillbirth and neonatal encephalopathy // Clin Exp Obstet Gynecol. 2024. Vol. 51, N. 2. ID 33. doi: 10.31083/j.ceog5102033

66. Радзинский В.Е., Уракова Н.А., Ураков А.Л., Никитюк Д.Б. Проба Гаускнехт как способ прогнозирования кесарева сечения и реанимации новорожденного // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. Т. 1, № 2. С. 14–18. EDN: SYSMHP

67. Przybyla A. Space aquaculture: prospects for raising aquatic vertebrates in a bioregenerative life-support system on a lunar base // Front Astron Space Sci. 2021. Vol. 8. ID 699097. doi: 10.3389/fspas.2021.699097

68. Блаженко А.А., Хохлов П.П., Лебедев А.А., и др. Содержание грелина в разных отделах головного мозга у *Danio rerio* после стрессорного воздействия // Психофармакология и биологическая наркология. 2022. Т. 13, № 3. С. 37–42. EDN: VFOJYK doi: 10.17816/phbn267375

69. Гольц В.А., Лебедев А.А., Блаженко А.А., и др. Сравнение анксиолитического действия кисспептинов млекопитающих и костистых рыб у *Danio rerio* // Психофармакология и биологическая наркология. 2023. Т. 14, № 2. С. 85–96. doi: 10.17816/phbn501442

70. Ураков А.Л. Холод в защиту сердца // Успехи современного естествознания. 2013. № 11. С. 32–36. EDN: RCHMBP

71. Urakov A.L., Urakova N.A. Time, temperature and life // Adv Biores. 2021. Vol. 12, N. 2. P. 246–252. doi: 10.15515/abr.0976-4585.12.2.246252

## REFERENCES

1. Hall JE, editor. *Guyton and hall textbook of medical physiology. 12th ed.* Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2022.

2. Ritter JM, Lewis LD, Mant T, Ferro A. *A textbook of clinical pharmacology and therapeutics. 5th ed.* London: CRC Press; 2008. 480 p.

3. Urakov AL. *Temperature prescription.* Izhevsk: Udmurtiya Publ.; 1988. 76 p. (In Russ.)

4. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA.* 1992;268(12):1578–1580. doi: 10.1001/jama.1992.03490120092034

5. Ley C, Heath F, Hastie T, et al. Defining usual oral temperature ranges in outpatients using an unsupervised learning algorithm. *JAMA Intern Med.* 2023;183(10):1128–1135. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.4291

6. Spurney CF, Gordish-Dressman H, Guerron AD, et al. Preclinical drug trials in the mdx mouse: assessment of reliable and sensitive outcome measures. *Muscle Nerve.* 2009;39(5):591–602. doi: 10.1002/mus.21211

7. Sato M, Goto M, Yamanouchi K, Sakurai H. A new immunodeficient Duchenne muscular dystrophy rat model to evaluate engraftment after human cell transplantation. *Front Physiol.* 2023;14:1094359. doi: 10.3389/fphys.2023.1094359

8. Zarubina IV, Shabanov PD. The significance of individual resistance to hypoxia for correction of the consequences of craniocerebral trauma. *Neurosci Behav Physiol.* 2005;35(2):215–219. (In Russ.) doi: 10.1007/s11055-005-0016-2

9. Zarubina IV, Shabanov PD. Neuroprotective effects of peptides during ischemic preconditioning. *Bull Exp Biol Med.* 2016;160(4):448–451. (In Russ.) doi: 10.1007/s10517-016-3193-9

10. Shabanov PD, Lebedev AA, Streltsov VF, Pavlenko VP. P.6.d.002 Involvement of amygdaloid and hypothalamic CRF receptors in the reinforcing effects of psychoactive drugs in rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008;18(S4):S540. (In Russ.) doi: 10.1016/S0924-977X(08)70819-8

11. Elmore AR, Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate,

magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgite, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite. *Int J Toxicol.* 2003;22(S1):37–102. doi: 10.1177/1091581803022S115

12. de Almeida ERD, Simão ANC, Morimoto HK, et al. PvuII genetic polymorphism of low density lipoprotein receptor in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: possible association with dyslipidemia. *J AIDS Clin Res.* 2014;5(11):362–370. doi: 10.4172/2155-6113.1000362

13. Humphries SE, Norbury G, Leigh S, et al. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipidol.* 2008;19(4):362–368. doi: 10.1097/MOL.0b013e32830636e5

14. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet.* 2012;76(5):387–401. doi: 10.1111/j.1469-1809.2012.00724.x

15. Gluck JP, Bell J. Ethical issues in the use of animals in biomedical and psychopharmacological research. *Psychopharmacology (Berl).* 2003;171(1):6–12. doi: 10.1007/s00213-003-1478-y

16. Andersen ML, Winter LMF. Animal models in biological and biomedical research – experimental and ethical concerns. *An Acad Bras Cienc.* 2019;91(S1):e20170238. doi: 10.1590/0001-3765201720170238

17. Katkuri M. A mini review: ethical usage of animals in pharmacological research. *Res Rev: J Pharmacol Toxicol Stud.* 2016;43:111–118.

18. Urakov A, Sokolova V, Samorodov A. Perspective chapter: clinical standard of a geriatric patient as a virtual target for correction of pharmacotherapy of hypertension and stroke in the elderly. In: Agrawal A, editor. *Stroke – management pearls.* Rijeka: IntechOpen; 2023. doi: 10.5772/intechopen.110671

19. Urakov AL. How drugs work inside of us. Izhevsk: Udmurtiya Publ.; 1993. 432 p. EDN: UCOEQN (In Russ.)

- 20.** Urakov AL. Theoretical and real world in obstetrics and gynecology. *Acta Scientific Women's Health*. 2023;5(12):1–2. doi: 10.31080/ASWH.2023.05.0539
- 21.** Patent RUS № 2735502 / 03.11.2020. Byul. № 31. Samylina IA, Al'es MYu, Urakov AL, et al. Aerosol for inhalation in obstructive bronchitis. (In Russ.)
- 22.** Patent RUS № 2742505 / 08.02.2021. Byul. № 4. Urakov AL, Urakova NA. Aerosol for invasive mechanical ventilation in COVID-19. (In Russ.)
- 23.** Urakov AL. The history of the formation of thermopharmacology in Russia. *Advances in modern natural science*. 2014;(12):29–39. (In Russ.) EDN: SZTNXV
- 24.** Urakov AL. How temperature pharmacology was formed: history in personalities. *J Drug Deliv Ther*. 2020;10(4-s):226–231. (In Russ.) doi: 10.22270/jddt.v10i4-s.4208
- 25.** Urakov AL. Thermal pharmacology: history and definition. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(1):87–96. (In Russ.) EDN: YIGBEQ doi: 10.17816/RCF19187-96
- 26.** Urakov AL, Urakova NA, Chernova LV. Method of screening antihypoxants. *Advances in modern natural science*. 2014;(9):24–27. (In Russ.) EDN: SJLPQF
- 27.** Urakov AL, Urakova NA, Urakova TV, et al. The use of thermal imaging to assess postinjection and postinfusion local toxicity of drug solutions. *Problems of expertise in medicine*. 2009;9(1):27–29. (In Russ.) EDN: OKFCCL
- 28.** Urakov AL. Infrared thermal imaging and termologiya as the basis of radiation safety in medical diagnosis. *Fundamental Research*. 2013;(9-4):747–751. (In Russ.) EDN: RSSDXP
- 29.** Urakov AL. The change of physical-chemical factors of the local interaction with the human body as the basis for the creation of materials with new properties. *Epitőanyag – Journal of Silicate Based and Composite Materials*. 2015;67(1):2–6. (In Russ.) doi: 10.14382/epitoanyag-jbsbcm.2015.1. 263
- 30.** Urakov AL. Thermology is the basis of medicine since ancient times. *Thermol Int*. 2017;27(2):78–79. (In Russ.)
- 31.** Cilulko J, Janiszewski P, Bogdaszewski M, Szczygielska E. Infrared thermal imaging in studies of wild animals. *Eur J Wildl Res*. 2012;59(1):17–23. doi: 10.1007/s10344-012-0688-1
- 32.** Pereira CB, Kunczik J, Zieglowski L, et al. Remote welfare monitoring of rodents using thermal imaging. *Sensors (Basel)*. 2018;18(11):3653. doi: 10.3390/s18113653
- 33.** Verduzco-Mendoza A, Bueno-Nava A, Wang D, et al. Experimental applications and factors involved in validating thermal windows using infrared thermography to assess the health and thermostability of laboratory animals. *Animals (Basel)*. 2021;11(12):3448. doi: 10.3390/ani11123448
- 34.** Urakov AL, Urakova NA, Urakova TV, et al. Effect of short-term hypoxia and ischemia for temperature hands and colors of their images on screen thermal. *Medical Almanac*. 2010;(2):299–301. (In Russ.) EDN: MBFRMR
- 35.** Urakov AL, Urakova NA, Urakova TV, et al. Multicolored images of hands on the screen as an indicator of efficiency thermal resuscitation at clinical death. *Journal of Ural medical academic science*. 2010;(1):57–59. (In Russ.) EDN: LLPJPD
- 36.** Urakov A, Urakova N, Kasatkin A, Dementyev V. Temperature and blood rheology in fingertips as signs of adaptation to acute hypoxia. *JOP Conf. Series*. 2017;790:012034. doi: 10.1088/1742-6596/790/1/012034
- 37.** Urakov AL, Kasatkin AA, Urakova NA, Ammer K. Infrared thermographic investigation of fingers and palms during and after application of cuff occlusion test in patients with hemorrhagic shock. *Thermol Int*. 2014;24(1):5–10.
- 38.** Urakov AL, Kasatkin AA, Ammer K, Gurevich KG. The dynamics of fingertip temperature during voluntary breath holding and its relationship to transcutaneous oximetry. *Thermol Int*. 2019;29(2):65–66.
- 39.** Urakova NA, Urakov AL. A series of multiple spontaneous pregnancy losses in thrombophilia can be interrupted by infrared diagnosis of hypoxia. *Acta Scientific Women's Health*. 2023;5(6):33–34.
- 40.** Urakov AL, Ammer K, Dementiev VB, et al. The contribution of Infrared Imaging to designing a “winter rifle” – An observation study. *Thermol Int*. 2019;29(1):46.
- 41.** Urakov AL, Ammer K, Stolyarenko AP. Effect of insulating material in saxophone keys on the dynamics of fingertip skin temperature of musicians in cold weather. *Thermol Int*. 2022;32(2):27–35.
- 42.** Laptook A. The importance of temperature on the neurovascular unit. *Early Hum Dev*. 2014;90(10):713–717. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.06.008
- 43.** Jackson TC, Kochanek PM. A new vision for therapeutic hypothermia in the era of targeted temperature management: a speculative synthesis. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2019;9(1). doi: 10.1089/ther.2019.0001
- 44.** Urakova N, Urakov A, Shabanov P, Sokolova V. Aerobic brain metabolism, body temperature, oxygen, fetal oxygen supply and fetal movement dynamics as factors in stillbirth and neonatal encephalopathy. *Invention review. Azerbaijan Pharm Pharmacother J*. 2023;22(2):105–112. doi: 10.61336/appj/22-2-24
- 45.** Sun Y-J, Zhang Z-Y, Fan B, Li G-Y. Neuroprotection by therapeutic hypothermia. *Front Neurosci*. 2019;13:586. doi: 10.3389/fnins.2019.00586
- 46.** Urakov AL, Urakova NA, Stolyarenko AP. The “desired” temperature value in the selected area of the body is the main condition for the effectiveness of drugs. *J Bio Innov*. 2020;9(4):499–504. doi: 10.46344/JBINO.2020.v09i04.09
- 47.** Church JT, Alghanem FA, Deatrick KB, et al. Normothermic ex vivo heart perfusion: effects of live animal blood and plasma cross circulation. *ASAIO Journal*. 2017;63(6):766–773. doi: 10.1097/MAT.0000000000000583
- 48.** Tchouta L, Drake D, Hoenerhoff M, et al. Twenty-four-hour normothermic perfusion of isolated ex vivo hearts using plasma exchange. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;164(1):128–138. doi: 10.1016/j.jtcvs.2020.11.158
- 49.** Shabanov PD, Lebedev AA. *Neuropharmacology*. Saint Petersburg: SPbUMTE publ.; 2012. 246 p. (In Russ.)
- 50.** Mohs RC, Greig NH. Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimers Dement (NY)*. 2017;3(4):651–657. doi: 10.1016/j.trci.2017.10.005
- 51.** Werner MU, Lassen B, Pedersen JL, Kehlet H. Local cooling does not prevent hyperalgesia following burn injury in humans. *Pain*. 2002;98(3):297–303. doi: 10.1016/S0304-3959(02)00030-1
- 52.** East CE, Begg L, Henshall NE, et al. Local cooling for relieving pain from perineal trauma sustained during childbirth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(5):CD006304. doi: 10.1002/14651858
- 53.** Urakova NA, Kasatkin AA. Influence of anaesthetics on the

- dynamics of the temperature of fingers after cooling. *International research journal*. 2015;(1-4):25–27. (In Russ.) EDN: TILJPH
54. Zhang L, Zhou J. Zebrafish: A smart tool for heart disease research. *J Fish Biol*. 2023. doi: 10.1111/jfb.15585
55. McBryan TL, Anttila K, Healy TM, Schulte PM. Responses to temperature and hypoxia as interacting stressors in fish: Implications for adaptation to environmental change. *Integr Comp Biol*. 2013;53(4):648–659. doi: 10.1093/icb/ict066
56. Urakov AL, Urakova NA, Chernova LV. The influence of temperature, atmospheric pressure, antihypoxant and chemical "battery oxygen" on the sustainability of fish in the water without air. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2014;(8-2):48–52. (In Russ.) EDN: SFWCZH
57. Khan FR, Alhewairini SS. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model organism. In: Streba L, Gheonea DI, Schenker M, editors. *Current trends in cancer management*. IntechOpen, 2019. doi: 10.5772/intechopen.81517
58. Lim S, Kang H, Kwon B, et al. Zebrafish (*Danio rerio*) as a model organism for screening nephrotoxic chemicals and related mechanisms. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;242:113842. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113842
59. Magalhães FEA, Bezerra de Sousa CÁP, Rodrigues Santos SAA, et al. Adult zebrafish (*Danio rerio*): an alternative behavioral model of formalin-induced nociception. *Zebrafish*. 2017;14(5):422–429. doi: 10.1089/zeb.2017.1436
60. Camilo CJ, Leite DOD, da S Mendes JW, et al. Analysis toxicity by different methods and anxiolytic effect of the aqueous extract *Lippia sidoides* Cham. *Sci Rep*. 2022;12(1):20626. doi: 10.1038/s41598-022-23999-9
61. da Silva Campelo M, Câmara Neto JF, de Souza ÁL, et al. Clove volatile oil-loaded nanoemulsion reduces the anxious-like behavior in adult zebrafish. *Daru*. 2023;31(2):183–192. doi: 10.1007/s40199-023-00473-z
62. Urakov AL, Urakova NA, Chernova LV. Method of screening antihypoxants. *Advances in modern natural science*. 2014;(9):24–27. (In Russ.) EDN: SJLPQF
63. Chernova LV. Dynamics of motor activity of aquarium fishes at their hypoxia. *The journal of scientific articles health and education millennium*. 2014;16(3):9–11. (In Russ.) EDN: RZUZBL
64. Urakov AL, Urakova NA, Chernova LV. The analogy of the behavior of fish in the water and fetuses in the womb of pregnant womens with acute hypoxia. *International Journal of Experiential Education*. 2014;(1-2):83–86. EDN: PZBSYO
65. Shabanov P, Samorodov A, Urakova N, et al. Low fetal resistance to hypoxia as a cause of stillbirth and neonatal encephalopathy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2024;51(2):33. doi: 10.31083/j.ceog5102033
66. Radzinskiy VE, Urakova NA, Urakov AL, Nikityuk DB. Gausknecht's test: a method for prediction of caesarean section and newborn resuscitation. *V.F. Snegirev archives of obstetrics and gynecology*. 2014;1(2):14–18. (In Russ.) EDN: SYSMHP
67. Przybyla A. Space aquaculture: prospects for raising aquatic vertebrates in a bioregenerative life-support system on a lunar base. *Front Astron Space Sci*. 2021;8:699097. doi: 10.3389/fspas.2021.699097
68. Blazhenko AA, Khokhlov PP, Lebedev AA, et al. Ghrelin levels in different brain regions in *Danio rerio* exposed to stress. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2022;13(3):37–42. (In Russ.) EDN: BFOJYK doi: 10.17816/phbn267375
69. Goltz VA, Lebedev AA, Blazhenko AA, et al. Comparison of anxiolytic effects of mammalian and bony fish kisspeptins in *Danio rerio*. *Psychopharmacology and biological narcology*. 2023;14(2):85–96. (In Russ.) doi: 10.17816/phbn501442
70. Urakov AL. Cold in protection of the heart. *Advances in modern natural science*. 2013;(11):32–36. (In Russ.) EDN: RCHMBP
71. Urakov AL, Urakova NA. Time, temperature and life. *Adv Biores*. 2021;12(2):246–252. doi: 10.15515/abr.0976-4585.12.2.246252

## ОБ АВТОРАХ

\*Александр Ливиевич Ураков, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Ижевского государственного медицинского университета; адрес: 426034, ул. Коммунаров, 281. Ижевск, Россия; ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660; e-mail: urakoval@live.ru

Евгений Леонидович Фишер, аспирант; e-mail: elfischer@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7319-9872; eLibrary SPIN: 6102-5539

## AUTHORS' INFO

\*Aleksandr L. Urakov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Head, Dept of General and Clinical Pharmacology, Izhevsk State Medical Academy; address: 281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russia; ORCID: 0000-0002-9829-9463; eLibrary SPIN: 1613-9660; e-mail: urakoval@live.ru

Evgeniy L. Fisher, postgraduate student; e-mail: elfischer@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7319-9872; eLibrary SPIN: 6102-5539

**Андрей Андреевич Лебедев**, д-р биол. наук;  
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0297-0425;  
eLibrary SPIN: 4998-5204

**Петр Дмитриевич Шабанов**, д-р мед. наук, профессор;  
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;  
e-mail: pdshabanov@mail.ru

**Andrei A. Lebedev**, MD, Dr. Sci. (Biology);  
e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru;  
ORCID: 0000-0003-0297-0425; eLibrary SPIN: 4998-5204;

**Petr D. Shabanov**, MD, Dr. Sci. (Medicine, Pharmacy), Professor;  
ORCID: 0000-0003-1464-1127; eLibrary SPIN: 8974-7477;  
e-mail: pdshabanov@mail.ru

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author