

ИНФРАКРАСНЫЙ МОНИТОРИНГ ДИНАМИКИ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕМПЕРАТУРЫ КАК СИМПТОМА АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИГИПОКСИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

УДК 615.015.16: 616-003.96: 612.014.464: 615.272
<https://doi.org/10.7816/RCF17179-86>

© А.Л. Ураков^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России;

² Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН, Ижевск

Для цитирования: Ураков А.Л. Инфракрасный мониторинг динамики локальной температуры как симптома адаптации к гипоксии и эффективности антигипоксических средств // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2019. – Т. 17. – № 1. – С. 79–86. <https://doi.org/10.7816/RCF17179-86>

Поступила: 17.01.2019

Одобрена: 05.02.2019

Принята: 11.03.2019

По данным представленной в обзоре литературы, общая температура тела и локальная температура отдельных органов людей и животных оказывают существенное влияние на их реакцию на недостаток артериальной крови, кислорода и на введенные антигипоксические и антиишемические средства. Органы тела человека и животных имеют разную устойчивость к гипоксии. Наименее устойчив к ишемии и гипоксии головной мозг, при гипоксии первой повреждается кора головного мозга. Показано, что при недостатке кислорода гибель нейронов головного мозга может быть эффективно предотвращена посредством своевременного введения в мозг кислорода и/или понижения его локальной температуры. Однако до сегодняшнего дня не разработаны технологии,

обеспечивающие немедленное увеличение концентрации кислорода и/или уменьшение локальной температуры в головном мозге у людей при сохранении ими работоспособности. В этих условиях профессор В.М. Виноградов предложил найти возможность продления жизни клеток головного мозга в условиях недостатка кислорода с помощью лекарств, которые были названы антигипоксантами. Описаны технологии инфракрасной диагностики гипоксии, оценки резервов адаптации к ней и способы оценки эффективности антигипоксантов.

◆ **Ключевые слова:** гипоксия; адаптация к гипоксии; резервы адаптации; диагностика; антигипоксанты; кислород; перекись водорода.

INFRARED MONITORING OF THE DYNAMICS OF THE LOCAL TEMPERATURE AS A SYMPTOM OF ADAPTATION TO HYPOXIA AND EFFICIENCY OF ANTIHYPOXIC DRUGS

© A.L. Urakov

¹ Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia;

² Udmurt Federal Research Center of the Ural Branch of RAS, Izhevsk, Russia

For citation: Urakov AL. Infrared monitoring of the dynamics of the local temperature as a symptom of adaptation to hypoxia and efficiency of antihypoxic drugs. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(1):79-86. <https://doi.org/10.7816/RCF17179-86>

Received: 17.01.2019

Revised: 05.02.2019

Accepted: 11.03.2019

The literature review shows that the general body temperature and the local temperature of individual organs of humans and animals have a significant impact on their reaction to the lack of arterial blood, oxygen and anti-hypoxic and anti-ischemic agents. It is shown that human and animal body organs have different resistance to hypoxia. The least resistant to ischemia and hypoxia is the brain, and it is the first hypoxia damaged cerebral cortex. It is shown that with a lack of oxygen, the death of neurons in the brain can be effectively prevented by timely administration of oxygen to the brain and/or lowering its local temperature. However, to date, no technologies have been developed that provide an immediate increase in the concen-

tration of oxygen and/or a decrease in the local temperature in the brain of people while maintaining their performance. Under these conditions, professor V.M. Vinogradov proposed to find the possibility of extending the life of brain cells in conditions of lack of oxygen using drugs that have been called antihypoxants. Technologies of infrared diagnostics of hypoxia, estimation of reserves of adaptation to it and ways of estimation of efficiency of antihypoxants are described.

◆ **Keywords:** hypoxia; adaptation to hypoxia; adaptation reserves; diagnostics; antihypoxants; oxygen; hydrogen peroxide.

Жизнь человека, как и всех теплокровных животных, очень сильно зависит от температуры тела и наличия в нем кислорода. Зависимость от температуры знакома нам с детства по собственному опыту,

прежде всего из-за горячих и холодных предметов, простудных заболеваний, термических ожогов и обморожений. Зависимость от кислорода обычно мало заметна, поскольку воздух, которым мы дышим, со-



Рис. 1. Василий Михайлович Виноградов — известный фармаколог, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (1968–1988), создатель концепции антигипоксантов

держит достаточное количество кислорода. Однако при остановке дыхания, прекращении работы сердца и/или массивном кровотечении человеческий организм теряет способность забирать кислород из окружающего воздуха и разносить его внутри себя во все части тела [4, 5, 26]. Из-за отсутствия кислорода первым «отключается» головной мозг и через несколько минут гипоксии гибнет. Остальные органы и ткани могут оставаться живыми без кислорода гораздо дольше. Но и им угрожает смерть от гипоксического повреждения, если их своевременно не обеспечить кислородом и/или не охладить [16, 33, 37, 38].

Таким образом, гипоксия остается главной причиной биологической смерти большинства клеток нашего организма. При этом первыми не выдерживают гипоксию клетки коры головного мозга [10, 11, 17, 38], поэтому разработка новых способов и средств продления жизни клеток головного мозга в условиях недостатка кислорода остается очень актуальной задачей не только для экспериментальной и клинической фармакологии, но и для всей медицины [13, 15, 31, 33].

Разработка лекарств антигипоксической направленности началась в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Ленинград) в 1960-х гг. под руководством заведующего кафедрой фармакологии, профессора Василия Михайловича Виноградова (рис. 1) [2, 32].

В настоящее время изучением антигипоксантов занимаются многие фармакологи страны, однако лидерство в исследованиях продолжают сохранять сотрудники кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова — последователи профессора В.М. Виноградова. Весь груз ответственности в организации поиска антигипоксантов принял на себя заведующий кафедрой профессор П.Д. Шабанов (рис. 2).



Рис. 2. Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, с 2000 г. — заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны РФ; с 2011 г. — заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»

Поиск антигипоксантов проводится с учетом того, что именно интенсивный аэробный обмен веществ, протекающий в клетках головного мозга в условиях гипоксии (ишемии), является причиной гипоксического (ишемического) повреждения нейронов мозга [5, 15, 33]. При этом сложность решения проблемы заключается в том, что нужно найти антигипоксант, сохраняющий работоспособность и жизнеспособность нейронов теплого головного мозга в отсутствии кислорода [26].

Параллельно с этим аналогичные медико-биологические исследования проводились в кардиологии, поэтому поиск антигипоксантов был сопряжен с поиском противоишемических (антиангинальных) средств, предотвращающих инфаркт миокарда [16, 21]. Ишемическая болезнь сердца в разные годы именовалась по-разному: стенокардия, грудная жаба (*angina pectoris*), коронарная недостаточность, ишемия миокарда. Поэтому антиишемические средства получили название «антиангинальные» препараты [31].

В целом поиск антиангинальных и антигипоксических средств ведется уже полвека. За время этих исследований ученые расширили знания, получили богатый научный опыт, но пока не нашли средство, заменяющее собой газ кислород. При этом научные факты были получены в основном в опытах на животных, с использованием разных моделей гипоксии, а исследователи решали разные задачи. Чтобы разобраться в них, нужно критически относиться к полученным результатам.

Во-первых, нужно исходить из того, что значительная часть результатов была получена исследователями в опытах на молодых половозрелых грызунах (мышьях, крысах и кроликах). Важно подчеркнуть, что эти животные, как и люди, относятся к теплокровным живым существам нашей планеты. Однако масса тела указанных экспериментальных животных

существенно меньше массы тела людей, и грызуны имеют иную видовую чувствительность к некоторым биологически активным веществам, чем приматы, а также ведут полигамный образ жизни. Обмен веществ, протекающий в организме этих животных, чувствительность их к кислороду и к некоторым лекарствам не являются идентичными таковым в организме человека [31].

Во-вторых, основное внимание исследователей было обращено на выживаемость нейронов коры головного мозга при острой гипоксии и клеток миокарда при острой ишемии сердечной мышцы. При этом большинство проведенных исследований, посвященных разработке антигипоксантов, антиангинальных средств и способов защиты тканей от гипоксического (ишемического) повреждения, было проведено без мониторинга динамики общей и локальной температуры исследуемых органов и тканей [1, 4–7, 13, 15].

В-третьих, общий итог проведенных исследований может быть сведен к заключению, что причиной гибели нейронов головного мозга, миоцитов сердечной мышцы (равно как миоцитов скелетной мышцы конечностей и гладких мышц кишок) в условиях недостатка артериальной крови и/или кислорода является гипоксическое (ишемическое) повреждение, обусловленное сохранением высокой интенсивности внутриклеточного аэробного метаболизма [2, 4, 5, 7, 13, 15].

В-четвертых, следует исходить из того, что независимо от желания исследователей гипоксия (и ишемия) развивается и протекает всегда при определенной общей и местной температуре, которая всегда вмешивается в развитие патологического процесса и в действие лекарственных средств на него. Отсутствие контроля общей и локальной температуры во время фармакологических исследований снижает ценность полученных данных (нередко до нуля) [16].

Есть ли успехи в поиске антигипоксантов, которые удивили бы мир? Да. В 2015 г. в России было запатентовано первое антигипоксическое средство, заменяющее собой газ кислород. Оно представляет собой водный изотонический щелочной буферный раствор, состоящий из 0,85 % натрия хлорида, 0,10 % натрия гидрокарбоната и 0,05–0,29 % перекиси водорода и предназначается для инъекции в порцию донорской венозной крови перед ее консервацией, что полностью предотвращает гипоксическое повреждение клеток крови при консервации [27]. Антигипоксическое действие объясняется тем, что средство обеспечивает внутритканевое образование оксигемоглобина в эритроцитах венозной крови.

В 2016 г. было запатентовано первое в мире лекарственное средство, предназначенное для инъекции в зону ишемии миокарда или в кору головного мозга при гипоксии с целью предотвращения гипоксического (ишемического) повреждения кардиомиоцитов и нейронов мозга [26]. Изобретение заключается в том, что водный раствор для инъекции включает 0,88 % натрия хлорида, 0,06–0,1 % глюко-

зы и 0,01–0,02 % перекиси водорода при осмотической активности 280 мосмоль/л воды. Средство получило название «Лимфозаменитель».

В 2016 и 2017 гг. были запатентованы напитки для взрослых людей, повышающие устойчивость к гипоксии. В первом случае средство представляет собой раствор 0,3–0,5 % перекиси водорода при избыточном давлении 0,2 атм при +8 °С газа кислорода в питьевой воде [25]. Во втором случае питьевая вода включает 7 % глюкозы, 3 % перекиси водорода и газ кислород до создания избыточного давления 0,2 атм при +8 °С [24].

В 2018 г. был запатентован «Энергетический напиток» для детей [3]. Водный раствор для введения в желудок является стерильным, включает 7 % глюкозу, 0,7 % спирт этиловый, 0,3–0,5 % перекись водорода, газ кислород под избыточным давлением 0,2 атм при +8 °С.

Эти антигипоксические средства были созданы благодаря использованию нового вида экспериментальных животных и новой биологической модели. Опыты были проведены не на теплокровных, а на холоднокровных животных, в частности на аквариумных рыбках. Дело в том, что рыбки не сопротивляются искусственному изменению общей температуры тела. Острую гипоксию создавали прекращением поступления воздуха в воду, в которой они плавали. Выбранные средства вводили в воду или в желудок рыб. Благодаря этому было показано, что антигипоксическая эффективность перекиси водорода соизмерима с общим понижением температуры на 10–20 °С [23, 28, 37].

Впервые противогипоксическая роль общей гипотермии была показана за 20 лет до начала целенаправленного поиска антигипоксантов. В 1960 г. профессор В.А. Неговский (рис. 3) показал, что смерть



Рис. 3. Владимир Александрович Неговский — д-р мед. наук, профессор, академик Академии медицинских наук СССР, создатель и директор первого в мире Научно-исследовательского института общей реаниматологии в Москве, основоположник реаниматологии, первооткрыватель новой нозологической единицы (постреанимационной болезни)



Рис. 4. Евгений Николаевич Мешалкин — российский кардиолог и кардиохирург, д-р мед. наук, профессор, академик Академии медицинских наук СССР, директор Института экспериментальной биологии и медицины в Новосибирске

человека может быть побеждена искусственным общим охлаждением организма [9]. Эти данные породили новую медицинскую специальность — реаниматологию.

Триумф идей В.А. Неговского стимулировал проведение исследований динамики состояния людей и теплокровных животных при общем охлаждении. Благодаря этому очень скоро было выявлено наличие в организмах теплокровных животных и людей эффективной адаптационной системы борьбы с общим охлаждением. Было показано, что при общем охлаждении организмы теплокровных животных и людей борются с этим за счет срочного увеличения выработки тепла. С этой целью включаются такие механизмы выделения тепла, как дрожание скелетных мышц и окисление субстратов цикла Кребса в митохондриях [16, 21].

Эти научные факты были приняты многими учеными за непоколебимую истину, поэтому и сегодня многие считают, что холод стимулирует аэробный обмен веществ. Однако это не совсем так. В 1984 г. автор этих строк показал, что локальная гипотермия не ускоряет, а тормозит аэробный обмен веществ [16, 21]. В этом же году стратегия сохранения жизнеспособности ткани без артериальной крови и/или кислорода была откорректирована: предлагалось сохранять жизнь органов и тканей в отсутствие кислорода благодаря искусственной локальной гипотермии [21].

Эта стратегия защиты тканей от гипоксического повреждения была основана на результатах многочисленных экспериментальных и клинических исследований, направленных на выяснение антигипоксической роли локальной гипотермии. Было установлено, что локальная гипотермия (снижение локальной температуры с +37 до +20 °С или до 0 °С) повышает, а локальная гипертермия (повышение локальной температуры с +37 до +42 °С) снижает устойчивость различных биологических объектов



Рис. 5. Валерий Иванович Шумаков — д-р мед. наук, профессор, академик Академии медицинских наук и Академии наук СССР, директор НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава России

к недостатку артериальной крови и/или кислорода [16, 21].

Нужно признать, что новая стратегия антигипоксического действия в отсутствие кислорода разрабатывалась не только по примеру В.А. Неговского, предложившего сохранять жизнь людей с помощью общего искусственного охлаждения. Дополнительную уверенность в верность гипотезы вселял успех холодовой защиты сердца от ишемического повреждения, который демонстрировал в ту пору при хирургических операциях на сердцах людей знаменитый российский кардиохирург Е.Н. Мешалкин (рис. 4) [8]. Кроме этого, уверенность крепла благодаря успешной консервации изолированных почек и сердец путем их охлаждения, которую демонстрировал в это время при их трансплантации знаменитый врач-трансплантолог В.И. Шумаков (рис. 5).

Шло время, предложенную стратегию защиты органов и тканей с помощью их локального охлаждения никто не оспаривал, но практически никто открыто не поддерживал и не развивал. Также никто открыто не обращал внимания на заявление о том, что локальная гипотермия тормозит, а локальная гипертермия стимулирует метаболизм в организмах теплокровных животных.

Удивительно, но исследователи не спешили применять локальную гипотермию для устранения ишемии и гипоксии! Тем ценнее оказалась роль ученых, которые первыми поверили в перспективность заявленной стратегии. Среди отечественных фармакологов это были сотрудники НИИ фармакологии Академии медицинских наук (АМН) СССР — профессор, заведующая лабораторией фармакологии кровообращения Н.В. Каверина и директор института академик А.В. Вальдман [21].

Оглядываясь назад, можно отметить, что отсутствие внимания научного сообщества к стратегии защиты органов и тканей от гипоксического (ишемического) повреждения путем понижения локаль-

ной температуры объяснялось следующим. Зависимость интенсивности аэробного метаболизма от температуры не вписывалась в представления, которые доминировали в ту пору среди большинства исследователей, занятых разработкой антигипоксантов и антиангинальных средств. Дело в том, что общепринятое представление сводилось к тому, что для повышения выживаемости ишемизированных биологических объектов (прежде всего ишемизированного миокарда) нужно ускорять внутриклеточный энергетический обмен, а не тормозить его интенсивность. Указанные представления широко применялись для обоснования «энергетической» теории лечения пациентов с острой коронарной недостаточностью для предотвращения инфаркта миокарда. Суть этой теории сводилась к необходимости усиления интенсивности окислительного фосфорилирования АДФ в митохондриях и повышения скорости креатинфосфокиназной реакции в кардиомиоцитах [14, 34]. Авторы этой гипотезы получили Государственную премию СССР в области науки.

Указанная гипотеза не нашла подтверждение в практике, поэтому направленность поиска антигипоксантов расширилась. Настало время проверки ориентации на метаболические эффекты локальной гипотермии [16, 21]. Появилась надежда на то, что состояние метаболизма в охлажденных клетках может быть смоделировано путем фармакологического подражания [21]. Кроме того, начался поиск средств, заменителей газа кислорода [26, 37]. Новый толчок исследованиям дала визуализация того, что никто ранее не видел. Этому способствовали приборы сонографической и инфракрасной диагностики. Благодаря ультразвуковой диагностике удалось увидеть невидимое ранее «поведение» скрытых органов и тканей при недостатке кислорода [10, 18]. А с помощью тепловизора удалось увидеть невидимую ранее динамику локальной температуры при гипоксии и при действии антигипоксантов [17, 19, 20, 35, 36, 38].

Благодаря этим новым технологиям было показано, что индивидуальная устойчивость людей к гипоксии зависит от резервов адаптации к ней, среди которых важное место занимает расслабленность скелетных мышц, неподвижность тела, венозное кровообращение, внелегочное оксигенирование крови и локальная гипотермия головного мозга [18, 22, 29, 30, 35]. В частности, было проведено сонографическое исследование внутриматочного поведения плодов при задержке дыхания беременными женщинами и изучено поведение аквариумных рыбок в ограниченном объеме воды внутри герметично закрытых емкостей. Результаты показали, что при гипоксии поведение плодов и рыб является аналогичным [10, 23]. Оказалось, что адаптационная устойчивость плодов к внутриутробной гипоксии может быть легко оценена с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) уже с 20-й недели беременности [10].

Показано, что рыбки в 2,0–2,3 раза дольше остаются живыми в условиях гипоксии при следующих воздействиях: 1) охлаждение воды (понижение температуры с +26 до +16 °С); 2) введение в воду раствора 6 % перекиси водорода в дозе 0,2 мл/кг рыбы [23].

Кроме этого, было обнаружено, что периодическое многократное введение перекиси водорода «в оживляющей дозе» в воду с рыбками, переживающими гипоксию, многократно увеличивает продолжительность жизни рыбок в воде без поступления в нее атмосферного воздуха и/или газа кислорода. В другой серии экспериментов было обнаружено, что рыба не погибает от гипоксического повреждения головного мозга при отсутствии в воде растворенного кислорода, если вводить раствор перекиси водорода в эффективной дозе в желудок рыб или если охладить воду, в которой плавает рыба [37].

Таким образом, эксперименты с рыбами показали, что надежным физическим антигипоксическим воздействием является общее охлаждение, а эффективным фармакологическим антигипоксическим средством — раствор перекиси водорода. Для антигипоксического эффекта раствор перекиси водорода можно вводить в воду, в которой плавает рыба, либо в желудок рыб.

Описанные эксперименты с аквариумными рыбками в условиях острой гипоксии и клинические наблюдения за поведением плодов при задержке дыхания беременными женщинами позволили изобрести и запатентовать специальный функциональный тест на устойчивость плода к внутриутробной гипоксии, известный как проба Гаускнехт [10]. Способ представляет собой модифицированную пробу Штанге и позволяет с помощью УЗИ определять резервы адаптации плода к гипоксии по продолжительности выдерживаемого им периода отсутствия дыхания у беременной женщины. При этом исходят из того, что чем дольше плод находится в неподвижном состоянии, тем более он устойчив к гипоксии.

С помощью тепловизора было установлено, что динамика локальной температуры поверхности головы плода во время физиологических родов отражает температуру его головного мозга, которая, в свою очередь, зависит от обеспеченности мозга кислородом [11, 30]. Показано, что в заключительном периоде родов уменьшение температуры кожи головы плода в области проекции щели между теменными костями черепа и/или в области родничков является симптомом гипоксии и/или ишемии головного мозга у плода (и одновременно — способом защиты коры головного мозга от гипоксического повреждения). И наоборот, повышение температуры кожи в этой области свидетельствует об успешном увеличении доставки кислорода и артериальной крови к коре головного мозга плода и о повышении вероятности рождения здорового ребенка [38].

Опираясь на эти данные, было предложено оказывать акушерское пособие под контролем об-

щей температуры беременной женщины (роженицы) и локальной температуры поверхности головы у плода с помощью тепловизора [30, 38]. При этом рекомендуется исходить из того, что при появлении в голове у плода зоны локальной гипотермии ставится диагноз внутриутробной гипоксии плода. Для немедленного устранения внутриутробной гипоксии плода предложено повысить концентрацию кислорода в крови беременной женщины вплоть до минимальных токсических значений и охладить голову плода, как только она выйдет из родовых путей наружу [11, 12].

С помощью тепловизора важные данные были получены при мониторинге динамики локальной температуры поверхности верхних конечностей у здоровых взрослых добровольцев во время добровольного апноэ или во время кратковременного наложения жгута на плечевую область, а также у пациентов, находящихся в критических состояниях (при геморрагическом шоке, травматическом шоке и клинической смерти) и в процессе введения стимулирующих лекарственных средств. Оказалось, что инфракрасная термография обеспечивает очень важной информацией при мониторинге локальной температуры в подушечках пальцев рук [17, 19, 22]. Благодаря этому способу был выявлен новый диагностический симптом сохранения жизни человека, который заключается в волнообразной динамике локальной температуры конечности [19, 21]. Механизм волнообразности динамики теплоизлучения был объяснен спонтанным венозным кровообращением. Предложено использовать обнаруженный признак жизни для оценки эффективности антигипоксических и оживляющих средств и для определения необходимой продолжительности реанимации.

У взрослых пациентов с потерей крови 30–40 % и у здоровых добровольцев до, во время и на протяжении 5 мин после стандартного ишемического провокационного теста (cuff occlusion test) была изучена динамика локальной температуры в пальцах и в ладони. Оказалось, что через 1,5 мин после ишемического провокационного теста температура и цвет инфракрасного изображения ладоней и пальцев у здоровых людей и у потенциально жизнеспособных пациентов восстанавливаются, а у нежизнеспособных пациентов не восстанавливаются. Полученные данные легли в основу нового функционального теста, который позволяет оценивать устойчивость пациентов к гипоксии при геморрагическом шоке и отзывчивость их к реанимации [22, 35, 36]. Предлагается использовать ишемический провокационный тест и инфракрасный мониторинг температуры и изображения пальцев и ладони пациента на протяжении 1,5 мин после ишемической провокации. При этом повышение температуры на 0,1–1,0 °С, уменьшение размеров зоны локальной гипотермии и восстановление цвета инфракрасного изображения на экране тепловизора пальцев и ладони после ишемической провокации можно рассматривать как

диагностический симптом жизнеспособности пациента, его высокой устойчивости к гипоксии при геморрагическом шоке и хорошей отзывчивости к реанимации, и наоборот.

Следовательно, при поиске и оценке эффективности антигипоксантов следует учитывать не только обеспеченность головного мозга артериальной кровью и кислородом, но и его температуру, интенсивность аэробного метаболизма в нем, а также индивидуальные резервы адаптации к гипоксии всего организма в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинов Д.В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2011. – Т. 5. – № 2. – С. 5–12. [Blinov DV. Objective methods for determining the severity and prognosis of perinatal hypoxic-ischemic CNS lesion. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduktsiya*. 2011;5(2):5-12. (In Russ.)]
2. Виноградов В.М. Повышение резистентности организма к экстремальным воздействиям. – Кишинев, 1973. [Vinogradov VM. Povyshenie rezistentnosti organizma k ekstremal'nym vozdeistviyam. Kishinev; 1973. (In Russ.)]
3. Патент РФ на изобретение № 2639493/ 2018. Гоц И.Р., Ураков А.Л. Энергетический напиток. [Patent RUS No 2639493/ 2018. Gots IR, Urakov AL. Energeticheskiy napitok. (In Russ.)]
4. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: Н-Л, 2004. [Zarubina IV, Shabanov PD. Moleculiarnaya farmakologiya antigipoksanov. Saint Petersburg: N-L; 2004. (In Russ.)]
5. Евсеева М.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Шабанов П.Д. Механизмы развития острой гипоксии и пути ее фармакологической коррекции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2008. – Т. 6. – № 1. – С. 3–25. [Evseeva MA, Evseev AV, Pravdivtsev VA, Shabanov PD. Mehanizmy razvitiya ostroy gipoksii i puti ee farmakologicheskoy korrektsii. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2008;6(1):3-25. (In Russ.)]
6. Патент РФ на изобретение № 2333723/ 20.09.2008. Кох Л.В., Орлов В.И., Бабиянц А.Я. Способ прогнозирования степени тяжести гипоксически-ишемических повреждений головного мозга плода при сахарном диабете матери. [Patent RUS No 2333723/ 20.09.2008. Kokh LV, Orlov VI, Babiants AY. Sposob prognozirovaniya stepeni tazhesti gipoksicheskii-ishemicheskikh povrezhdeniy golovnogo mozga ploda pri sakharnom diabete materi. (In Russ.)]
7. Лучаков Ю.И., Шабанов П.Д. Перенос тепла в коже // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 1. – С. 68–71. [Luchakov UA, Shabanov PD. Transport of heat through the skin. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2017;15(1):68-71. (In Russ.)]

8. Мешалкин Е.Н., Верещагин И.П. Окклюзии в условиях неглубокой гипотермической защиты. – Новосибирск: Наука, 1985. [Meshalkin EN, Vereshgin IP. Okklyuziya v usloviyakh neglubokoy gipotermicheskoy zashchity. Novosibirsk: Nauka; 1985. (In Russ.)]
9. Неговский В.А. Оживление организма и искусственная гипотермия. – М.: Медгиз, 1960. [Negovskiy VA. Ozhivlenie organizma i iskusstvennaya gipotermiya. Moscow: Medgiz; 1960. (In Russ.)]
10. Радзинский В.Е., Ураков А.Л., Уракова Н.А., Гаускнехт М.Ю. Оценка устойчивости плода к внутриутробной гипоксии в период задержки дыхания беременной женщины // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 1. – С. 119–127. [Radzinskiy VE, Urakov AL, Urakova NA, Gauskneht MY. Otsenka ustoychivosti ploda k vnutriutrobnoy gipoksii v period zaderzhki dykhaniya beremennoy zhenshinoy. *Reproductive health. Eastern Europe*. 2012;(1):119-127. (In Russ.)]
11. Патент РФ на изобретение № 2503414/ 10.01.2014. Радзинский В.Е., Ураков А.Л., Уракова Н.А. Способ защиты плода от гипоксического повреждения в родах. [Patent RUS No 2503414/ 10.01.2014. Radzinskiy VE, Urakov AL, Urakova NA. Sposob zashchity ploda ot gipoksicheskogo povrezhdeniya v rodakh. (In Russ.)]
12. Патент РФ на изобретение № 2502485/ 27.12.2013. Радзинский В.Е., Ураков А.Л., Уракова Н.А. Способ акушерского пособия при потугах. [Patent RUS No 2502485/ 27.12.2013. Radzinskiy VE, Urakov AL, Urakova NA. Sposob akusherskogo posobiya pri potugakh. (In Russ.)]
13. Радченко А.С., Шабанов П.Д. Влияние гипероксии и гипоксии на адаптацию при мышечной работе // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 3. – С. 68–77. [Radchenko AS, Shabanov PD. Hyperoxia and hypoxia influence to adaptive processes at muscular work. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2018;16(3):68-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/RCF16368-77>.
14. Розенштраух Л.В., Сакс В.А., Шаров В.М., и др. Регуляция креатинфосфатом механической и электрической активности гиподинамического миокарда // Метаболизм миокарда. Материалы 4-го советско-американского симпозиума, Ташкент, 1979. – М., 1981. – С. 88–106. [Rozenshtraukh LV, Saks VA, Sharov VM, et al. Regulyatsiya kreatinfosfatom mekhanicheskoy i elektricheskoy aktivnosti gipodinamicheskogo miokarda. In: *Metabolizm miokarda. Materialy 4-go sovetско-amerikanskogo simpoziuma, Tashkent, 1979*. Moscow; 1981. p. 88-106. (In Russ.)]
15. Сосин Д.В., Шалаева О.Е., Евсеев А.В., Шабанов П.Д. Механизмы формирования острой экзогенной гипоксии и возможности ее фармакологической коррекции антигипоксантами // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т. 13. – № 1. – С. 3–24. [Sosin DV, Shalaeva OE, Yevseyev AV, Shabanov PD. Mechanisms of acute exogenous hypoxia formation and possibilities of its pharmacological correction by antihypoxants. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2015;13(1):3-24. (In Russ.)]
16. Ураков А.Л. Рецепт на температуру // Наука и жизнь. 1989. – № 9. – С. 38–42. [Uraikov AL. Retsept na temperatura. *Nauka i zhizn'*. 1989;(9):38-42. (In Russ.)]
17. Патент РФ на изобретение № 2422090/ 27.06.2011. Ураков А.Л., Руднов В.А., Касаткин А.А., и др. Способ определения стадии гипоксического повреждения и вероятности оживления по А.Л.Уракову. [Patent RUS No 2422090/ 27.06.2011. Urakov AL, Rudnov VA, Kasatkin AA, et al. Sposob opredeleniya stadiya gipoksicheskogo povrezhdeniya i veroyatnosti ozhivleniya po A.L. Urakovu. (In Russ.)]
18. Патент РФ на изобретение № 2511084/ 10.04.2014. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Радзинский В.Е., и др. Способ оценки устойчивости плода к гипоксии в родах. [Patent RUS No 2511084/ 10.04.2014. Urakov AL, Urakova NA, Radzinskiy VE, et al. Sposob otsenki ustoychivosti ploda k gipoksii v rodakh. (In Russ.)]
19. 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. [Uraikov 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.)]
20. Ураков А.Л., Уракова Н.А. Инфракрасная термометрия предлежащей части головы плода в потужном периоде родов как метод диагностики гипоксически-ишемических повреждений головного мозга // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. [Uraikov AL, Urakova NA. Infrakrasnaya termometriya predlezhashchey chasti golovy ploda v potuzhnom periode rodov kak metod diagnostiki gipoksicheski-ishemicheskikh povrezhdeniy golovnogo mozga. *Modern problems of science and education*. 2012;(6). (In Russ.)]
21. Ураков А.Л. История формирования термофармакологии в России // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12–1. – С. 29–39. [Uraikov AL. The history of the formation of thermopharmacology in Russia. *Advances in current natural sciences*. 2014;(12-1):29-39. (In Russ.)]
22. Патент РФ на изобретение № 2531924/ 27.10.2014. Бюл. № 30. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Касаткин А.А., и др. Способ оценки компенсаторной реакции организма на острую гипоксию. [Patent RUS No 2531924/ 27.10.2014. Byul. No 30. Urakov AL, Urakova NA, Kasatkin AA, et al. Sposob otsenki kompensatornoy reaktsii organizma na ostruyu gipoksyu. (In Russ.)]
23. 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. [Uraikov 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.)]
24. Патент РФ на изобретение № 2634271/ 24.10.2017. Ураков А.Л. Средство для повышения физической выносливости. [Patent RUS No 2634271/ 24.10.2017. Urakov AL. Sredstvo dlya povysheniya fizicheskoy vynoslivosti. (In Russ.)]
 25. Патент РФ на изобретение № 2604129/ 2016. Бюл. № 34. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Никитюк Д.Б. Средство для повышения устойчивости к гипоксии. [Patent RUS No 2604129/ 2016. Byul. No 34. Urakov AL, Urakova NA, Nikityuk DB. Sredstvo dlya povysheniya ustoychivosti k gipoksii. (In Russ.)]
 26. Патент РФ на изобретение № 2586292/ 10.06.2016. Бюл. № 16. Ураков А.Л. Лимфозаменитель для локального сохранения жизнеспособности органов и тканей при гипоксии и ишемии. [Patent RUS No 2586292/ 10.05.2016. Byul. No 16. Urakov AL. Limfozamenitel' dlya lokal'nogo sokhraneniya zhiznesposobnosti organov i tkaney pri gipoksii i ishemii. (In Russ.)]
 27. Патент РФ на изобретение № 2538662/ 10.01.2015. Бюл. № 1. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Решетников А.П., и др. Гипероксигенированное средство Е.М.Сойхер для насыщения венозной крови кислородом. [Patent RUS No 2538662/ 10.01.2015. Byul No 1. Urakov AL, Urakova NA, Reshetnikov AP, et al. Giperoksigenirovannoe sredstvo E.M. Soikher dlya nasysheniya venoznoy krovi kislorodom. (In Russ.)]
 28. Патент РФ на изобретение № 2563151/ 2015. Бюл. № 26. Ураков А.Л., Уракова Н.А., Агарвал Р.К., и др. Способ сохранения живой рыбы при транспортировке и хранении. [Patent RUS No 2563151/ 2015. Byul. No 26. Urakov AL, Urakova NA, Agarval RK, et al. Sposob sokhraneniya zhivoy ryby pri transportirovke i khraneni. (In Russ.)]
 29. Патент РФ на изобретение № 2559913/ 2015. Ураков А.Л., Касаткин А.А., Кузовлев А.Н., Решетников А.П. Способ оживления человека. [Patent RUS No 2559913/ 2015. Urakov AL, Kasatkin AA, Kuzovlev AN, Reshetnikov AP. Sposob ozhivleniya cheloveka. (In Russ.)]
 30. Патент РФ на изобретение № 2622594/ 2017. Уракова Н.А., Ураков А.Л. Способ инфракрасной диагностики гипоксии плода в родах. [Patent RUS No 2622594/ 2017. Urakova NA, Urakov AL. Sposob infrakrasnoy diagnostiki gipoksii ploda v rodakh. (In Russ.)]
 31. Харкевич Д.А. Фармакология. Издание 10-е. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Kharkevich DA. Farmakologiya. 10th ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)]
 32. Шабанов П.Д. Основоположник концепции антигипоксантов (памяти профессора Василия Михайловича Виноградова) // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2004. – № 1. – С. 115–119. [Shabanov PD. Osnovopolozhnik kontseptsii antigipoksantov (pamyati professora Vasiliya Mikhaylovicha Vinogradova). *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2004;(1):115-119. (In Russ.)]
 33. Шабанов П.Д. Адаптогены и антигипоксанты // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2. – № 3. – С. 50–81. [Shabanov PD. Adaptogeny i antigipoksanty. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy*. 2003;2(3):50-81. (In Russ.)]
 34. Розенштраух Л.В., Сакс В.А., Ундровинас А.И. Роль креатинфосфокиназных систем в регуляции силы сокращения миокарда желудочка лягушки // Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова. – 1977. – Т. 63. – № 5. – С. 681–688. [Rosenshtraukh LV, Saks VA, Undrovinas AI. The role of creatine phosphokinase systems in regulation of the force of contraction of frog heart muscle. *Fiziol Zh SSSR im I.M. Sechenova*. 1977;63(5):681-688. (In Russ.)]
 35. Urakov A, Urakova N, Kasatkin A, Dementyev V. Temperature and blood rheology in fingertips as signs of adaptation to acute hypoxia. *J Phys Conf Ser*. 2017;790:012034. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/790/1/012034>.
 36. Urakov AL, Urakova NA, Kasatkin AA. Thermal imaging improves the accuracy hemorrhagic shock diagnostics: The concept and practical recommendations. Lambert Academic Publishing; 2016.
 37. Ураков А.Л. Перекись водорода как заместитель кислорода, обеспечивающий жизнеспособность рыбы в условиях гипоксии // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 5–2. – С. 106–108. [Uraikov AL. Hydrogen peroxide can replace gaseous oxygen to keep fish in hypoxia. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2017;(5-2):106-108. (In Russ.)] <https://doi.org/10.23670/IRJ.2017.59.109>.
 38. Urakova NA, Urakov AL. Thermal Imaging for Increasing the Diagnostic Accuracy in Fetal Hypoxia: Concept and Practice Suggestions. In: Application of Infrared to Biomedical Sciences, Series in BioEngineering. Ed. by: E.Y.K. Ng, M. Etehadtavakol. Singapore: Springer; 2017. p. 277-289.

♦ Информация об авторе

Александр Ливиевич Ураков — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Удмуртская Республика, Ижевск; старший научный сотрудник отдела моделирования и синтеза технологических процессов, Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения РАН, Удмуртская Республика, Ижевск. E-mail: urakoval@live.ru.

♦ Information about the author

Alexander L. Urakov — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Udmurt Republic, Russia; Senior Researcher of the Department of Modeling and Synthesis of Technological Processes of the Udmurt Federal Research Center of the Ural Branch of RAS, Izhevsk, Udmurt Republic, Russia. E-mail: urakoval@live.ru.