

<https://doi.org/10.47183/mes.2024-245>

УДК 615.9.036.11.57.36



ТЕПЛООТДАЧА ИСПАРЕНИЕМ ОПРЕДЕЛЯЕТ ЗНАК ВЛИЯНИЯ НАЗАЛЬНОГО ФЕНАЗЕПАМА НА ТЕПЛОВОЙ СТРЕСС У КРЫС

Ю.Ю. Ивницкий[✉], О.А. Вакуненкова, К.А. Краснов, С.С. Гафт, Н.В. Лапина

Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

Введение. Тепловой стресс — рост температуры тела вследствие преобладания теплоты, поступившей извне и освободившейся при метаболизме, над теплоотдачей. Коррекция теплопродукции возможна с использованием бензодиазепинов в дозах, недостижимых при однократном внутримышечном введении их официальных препаратов. Это ограничение преодолено с помощью прототипа препарата «Феназепам спрей назальный» (ФСН), содержащего 170 мг феназепама в 1 мл неводного раствора.

Цель. Экспериментальная оценка влияния ФСН на уровень метаболизма и тепловой баланс при тепловом стрессе.

Материалы и методы. Изучено влияние однократной интраназальной инстилляцией ФСН в объеме 10 мкл на интенсивность внешнего дыхания, потребление кислорода, а также повторных интраназальных введений ФСН 170 мг/мл в объеме по 10 мкл с интервалом 0,5 ч на динамику ректальной температуры, массы тела и летальность крыс при температуре воздуха 40 °С.

Результаты. Инстилляцией ФСН снижала потребление кислорода на величину, достаточную для уменьшения на 0,3 °С температуры тела за 0,5 ч. Введение ФСН замедляло повышение температуры тела у крыс, размещенных в restrainers при температуре воздуха 40 °С, но ускоряло рост температуры и способствовало повышению летальности при размещении крыс в вольерах. Под влиянием ФСН потеря влаги крысами, находившимися в вольерах, судя по динамике массы тела, уменьшалась.

Выводы. Результаты работы указывают на перспективность ФСН в качестве средства фармакотерапии теплового удара при высокой относительной влажности, пребывании в изолирующих средствах защиты кожи или при иммерсионной гипертермии. Требуется проверки возможность углубляющего влияния ФСН на тепловой стресс у человека при отсутствии физических препятствий для теплоотдачи испарением.

Ключевые слова: гипертермия; выживаемость; испарение; повышенная температура воздуха; температура тела; тепловой стресс; теплоотдача; теплопродукция; уровень метаболизма; феназепам спрей назальный

Для цитирования: Ивницкий Ю.Ю., Вакуненкова О.А., Краснов К.А., Гафт С.С., Лапина Н.В. Теплоотдача испарением определяет знак влияния назального феназепама на тепловой стресс у крыс. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(1):37–42. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-245>

Финансирование: исследование выполнено в рамках государственного контракта № 212438810013200000000000/64.019.21.9 от 01.11.2021.

Соответствие принципам этики: исследование выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Проведение исследований одобрено на заседании биоэтического комитета ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова» Федерального медико-биологического агентства (№ 10/24 от 10.07.2024).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Ивницкий Юрий Юрьевич neugierig@mail.ru

Статья поступила: 29.09.2024 После доработки: 13.12.2024 Принята к публикации: 16.12.2024 Online first: 30.12.2024

HEAT TRANSFER BY EVAPORATION DETERMINES THE EFFECT OF NASAL PHENAZEPAM ON THERMAL STRESS IN RATS

Jury Ju. Ivnitsky[✉], Olga A. Vakunenkova, Konstantyn A. Krasnov, Semion S. Gaft, Natalja V. Lapina

Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

Introduction. Thermal stress is an increase in body temperature due to the predominance of heat received from outside or released during metabolism over heat losses by the body. Heat production can be regulated using benzodiazepines in doses unattainable with a single intramuscular injection of their official preparations. In this study, this limitation is overcome using a prototype of the Phenazepam nasal spray (PNS) preparation, containing 170 mg of phenazepam in 1 mL of a non-aqueous solution.

Objective. Experimental assessment of the PNS effect on the metabolic rate and thermal balance in thermal stress.

Materials and methods. The effect of a single 10 µL PNS intranasal instillation on the external respiration intensity, oxygen consumption, as well as 10 µL PNS intranasal instillations at 0.5 h intervals on the dynamics of rectal temperature, body weight, and lethality in rats at an air temperature of 40 °C was studied.

Results. PNS instillations reduced oxygen consumption by an amount sufficient to decrease body temperature by 0.3 °C in 0.5 h. PNS administration declined the rate of body temperature rise when placing rats in restrainers at an air temperature of 40 °C; however, PNS administration accelerated body temperature rise and increased lethality when placing rats in cages. Due to PNS, moisture loss by rats in cages decreased, judged by the dynamics of body weight.

Conclusions. The study confirmed the prospects of PNS as a pharmacotherapy for heat stroke at a high relative humidity, exposure to insulating skin protectors, or with immersion hyperthermia. The possibility of the aggravating effect of PNS on human thermal stress in the absence of physical obstacles to heat transfer by evaporation requires additional verification.

Keywords: hyperthermia; survival; evaporation; elevated air temperature; body temperature; heat stress; heat loss; heat production; metabolic rate; phenazepam nasal spray

For citation: Ivnitsky Ju.Ju., Vakunenkova O.A., Krasnov K.A., Gaft S.S., Lapina N.V. Heat transfer by evaporation determines the effect of nasal phenazepam on thermal stress in rats. *Extreme Medicine*. 2025;27(1):37–42. <https://doi.org/10.47183/mes.2024-245>

Funding: the research was carried out within the state assignment (No. 212438810013200000000000/64.019.21.9 dated 1 Nov. 2021).

© Ю.Ю. Ивницкий, О.А. Вакуненкова, К.А. Краснов, С.С. Гафт, Н.В. Лапина, 2024

Compliance with ethical principles: the study was carried out in accordance with the ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes. The research was approved by the Golikov Research Center of Toxicology Biomedical Ethics Committee. (No. 10/24 dated 10 July 2024).

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Jury Ju. Ivnitky neugierig@mail.ru

Received: 29 Sep. 2024 **Revised:** 13 Dec. 2024 **Accepted:** 16 Dec. 2024 **Online first:** 30 Dec. 2024

ВВЕДЕНИЕ

Тепловой стресс — рост температуры «ядра» тела вследствие превышения алгебраической суммы значений тепловой энергии, поступившей извне и освободившейся в процессах метаболизма, суммы значений тепловой энергии, потерянной испарением, излучением, конвекцией и теплопроводением. Совокупность наиболее тяжелых клинических проявлений теплового стресса, обозначаемая термином «тепловой удар» [1], является критическим состоянием организма с летальностью 27% [2]. Актуальность проблемы определяется тем, что повышенному риску теплового удара подвержены не только дети и пожилые люди, но и экономически активная часть населения, чья деятельность связана с физическим напряжением или работой в условиях, препятствующих теплоотдаче: военнослужащие, сотрудники полиции, пожарные, работники горячих цехов, спортсмены.

Ведущий принцип первой и медицинской помощи при тепловом ударе — скорейшее снижение температуры тела. В соответствии с действующим стандартом скорой медицинской помощи¹ для этого применяют физиотерапевтические средства увеличения теплоотдачи: охлаждающие жидкости и аппликации. Из медикаментов предусмотрено применение солевых растворов, нестероидных противовоспалительных средств и диазепама. Судя по суточной или курсовой дозе последнего (10 мг), подразумевается его назначение в разовой дозе 5 мг в качестве седативного средства. В литературе отсутствуют данные о влиянии диазепама, применяемого в таком режиме, на тепловое состояние организма. Однако при парентеральном введении бензодиазепинов в дозах более 20 мг, аналогичных применяемым для купирования судорожного синдрома химической этиологии [3], такое влияние представляется вероятным.

Внутримышечное введение бензодиазепинов на догоспитальном этапе, осуществляемое, как правило, с целью купирования судорожного синдрома, — вынужденная альтернатива их внутривенному введению, проблематичному на фоне судорог. Ввиду низкой водорастворимости фармацевтических субстанций бензодиазепиновой группы их концентрация в официальных инъекционных препаратах (сибазон, мидазолам) не превышает 5 мг/мл. Поэтому одномоментная доставка в организм человека бензодиазепинов в дозах более 20 мг требует внутримышечного введения таких препаратов в объемах более 4 мл, что не всегда возможно. Ранее мы предложили подход к преодолению этого ограничения, основанный на использовании неводного раствора бензодиазепина [4] и его назальной лекарственной формы [5]. Создан прототип препарата «Феназепам спрей назальный» (ФСН),

содержавший 170 мг феназепама в 1 мл. При двукратном впрыске по 140 мкл ФСН в каждый носовой ход доза феназепама превышала высшие разовые дозы диазепама или мидазолама, вводимых в виде официальных инъекционных препаратов, в 4,8 и в 6,4 раза соответственно. Необходимость таких доз определялась изначальным требованием к ФСН как к средству купирования судорожного синдрома химической этиологии. Однако увеличение дозы открывает возможность проявления у феназепама и других фармакологических свойств, некоторые из которых, предположительно, полезны в условиях теплового стресса. В этой связи заслуживает внимания факт снижения бензодиазепинами потребления кислорода как головным мозгом [6], так и организмом в целом [7]. Сопряженное с этим уменьшение теплопродукции могло бы замедлить рост температуры тела в условиях, способствующих перегреванию организма, а значит, и повысить переносимость тепловой нагрузки. Однако имеется предпосылка и к противоположному эффекту: нарушение поведенческих паттернов, направленных на увеличение теплоотдачи. У крыс, кожа которых, исключая подошвенную поверхность конечностей, лишена потовых желез, к таковым гипотетически относится груминг с нанесением на шерстный покров слюны и ее последующим испарением — терморегуляторная реакция, аналогичная поотделению у человека [8].

Цель исследования — экспериментальная оценка влияния ФСН на уровень метаболизма и тепловой баланс при тепловом стрессе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с использованием беспородных крыс-самцов альбиносов (191–210 г), приобретенных в Филиале НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ — ПЛЖ «Рапполово». Животные получали стандартный корм для крыс и питьевую воду *ad libitum*. Проведено две серии экспериментов.

В первой серии экспериментов использовали 16 животных по 8 особей в каждой группе (контроль, опыт). Изучали динамику интенсивности функции внешнего дыхания и потребления кислорода организмом после однократной интраназальной инстилляцией изотонического 0,9% и раствора хлорида натрия контрольным животным и ФСН 170 мг/мл в объеме 10 мкл (по 5 мкл в каждый носовой ход) животным из опытной группы, что соответствует средней дозе фармацевтической субстанции феназепама® 8,5 мг/кг и биоэквивалентно дозе 100 мг (четыре впрыскивания по 140 мкл ФСН) для человека. Для введения растворов использовали дозаторы переменного объема. Острая токсичность ФСН в указанной

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 1115н. Стандарт скорой медицинской помощи при тепловом и солнечном ударе; 20.12.2012.

дозе характеризовалась данными доклинического исследования его опытного промышленного образца, в котором интраназальное введение крысам ФСН в 20 раз большей дозе (пятикратно по 40 мкл с интервалом 10 мин) не вызывало гибели животных. Потребление кислорода организмом определяли в аппарате Миропольского с респирометрической камерой емкостью 2 л, к которой животных приучали в течение 2 мин до начала каждого измерения. Интенсивность потребления кислорода организмом Q_{O_2} , мл/(кг×мин) находили из уравнения:

$$Q_{O_2} = V \times F / (m \times \Delta t), \quad (1)$$

где V — объем манометрической жидкости, поступившей в бюретку, мл;

F — коэффициент для приведения объема кислорода к нормальным условиям;

m — масса тела, кг;

Δt — время пребывания крысы в герметизированной камере, мин.

Продолжительность измерения составляла 3 мин, его абсолютная погрешность — 0,1 мл ($\leq 2\%$ величины V). Животных не фиксировали, они свободно располагались в респирометрической камере. В это время у них подсчитывали частоту дыхательных движений (мин^{-1}). Измерения проводили с интервалом 10 мин.

Во второй серии экспериментов изучали влияние ФСН на динамику ректальной температуры, массы тела и летальность крыс, размещенных в термокамере в условиях, допускавших (размещение в вольерах) или исключавших (размещение в рестрейнерах) груминг. Формировали четыре рандомизированные группы: две контрольные и две опытные по 12–14 особей.

1-я группа ($n = 14$) — интраназальное введение 0,9% р-ра хлорида натрия в объеме 10 мкл; содержание животных в вольере;

2-я группа ($n = 14$) — интраназальное введение ФСН 170 мг/мл в объеме 10 мкл; содержание животных в вольере;

3-я группа ($n = 12$) — интраназальное введение 0,9% р-ра хлорида натрия в объеме 10 мкл; содержание животных в рестрейнерах;

4-я группа ($n = 12$) — интраназальное введение 0,9% р-ра ФСН 170 мг/мл в объеме 10 мкл; содержание животных в рестрейнерах.

Препараты вводили по 5 мкл в каждый носовой ход до помещения животных в термокамеру и далее каждые полчаса. Число инстилляций зависело от продолжительности жизни животных и варьировало от двух до семи; суммарная доза феназепама составляла при этом от 17 до 59,5 мг/кг.

Сразу после введения препаратов животных (одномоментно по 3 особи из каждой группы) помещали в термокамеру. Размер рестрейнеров не препятствовал дыхательным движениям, но исключал груминг. Климатические условия, способствовавшие перегреванию организма, моделировали в термокамере BMT Stericell SC 111 ECO (Чехия) емкостью 111 л с вытяжной вентиляцией 5 м³/ч. Температуру воздуха 40 ± 1 °C, относительную влажность 46% поддерживали автоматически. Тепловой баланс организма оценивали по динамике ректальной температуры, которую измеряли с интервалом 30 мин электрическим термометром с датчиком для крыс RET-2 (WPI, КНР), наконецник термометра вводили в *rectum* на глубину 3 см.

Потерю организмом влаги оценивали по изменению массы тела, измеряемой с получасовым интервалом.

Результаты представляли в виде среднего значения и его ошибки ($M \pm m$). Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро — Уилка. Для оценки влияния тепловых условий и вводимых веществ на регистрируемые количественные показатели проводили многомерный дисперсионный анализ. При наличии значимого влияния какого-либо фактора выполняли одномерный дисперсионный анализ. В случаях экспериментальных планов с повторными измерениями использовали модели со смешанными эффектами. Межгрупповое сравнение средних величин выполняли методом линейных контрастов, выбранных априорно, либо с помощью апостериорных критериев Тьюки. Для выявления межгрупповых различий функций дожития использовали критерий Гехана — Вилкоксона, частоты встречаемости альтернативных признаков — точный метод Фишера. Критический уровень значимости α принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первой серии экспериментов через 2–3 мин после однократной интраназальной инстилляцией ФСН 170 мг/мл 10 мкл двигательная активность крыс снижалась, животные выглядели заторможенными. Результаты изучения влияния ФСН на потребление кислорода и внешнее дыхание представлены на рисунке 1.

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, через 10 мин после применения ФСН потребление кислорода животными опытной группы снижалось на 33%, а частота дыхательных движений — на 32% по сравнению со значениями в группе контроля. Газообменная эффективность внешнего дыхания, оцениваемая по потреблению кислорода в расчете на дыхательный цикл, существенно не изменялась. В последующие 20 мин потребление кислорода у крыс, интраназально однократно получавших ФСН, оставалось на 9–20% более низким, чем в контроле, хотя и имело тенденцию к частичной нормализации. Таким образом, продолжительность гипометаболического действия однократной инстилляцией ФСН составляла не менее получаса.

Во второй серии экспериментов при изучении влияния ФСН 170 мг/мл в объеме 10 мкл на состояние теплового обмена у крыс отмечено, что пребывание животных в термокамере приводило к статистически значимому повышению ректальной температуры. У животных, помещенных в рестрейнеры, в течение часа она возрастала на $5,5 \pm 0,3$ °C против $3,3 \pm 0,3$ °C у животных, свободно располагавшихся в вольерах. В эти же сроки применение ФСН на 15% ускоряло прирост температуры тела у крыс, располагавшихся в вольерах, но на 11% замедляло его у находившихся в рестрейнерах (рис. 2а). При размещении в вольерах у получивших солевой раствор животных наблюдался активный груминг, чего не было у получивших ФСН. Через 120 мин после помещения в вольеры оцениваемая по убыли массы тела потеря организмом влаги на фоне применения ФСН была на 1% от исходной массы тела меньшей, чем в контроле (рис. 2б). Продолжительность жизни крыс в вольерах была большей, чем в рестрейнерах. При расположении в вольерах применение ФСН снижало продолжительность жизни, а при размещении в рестрейнерах имела тенденция к ее продлению (рис. 2в).

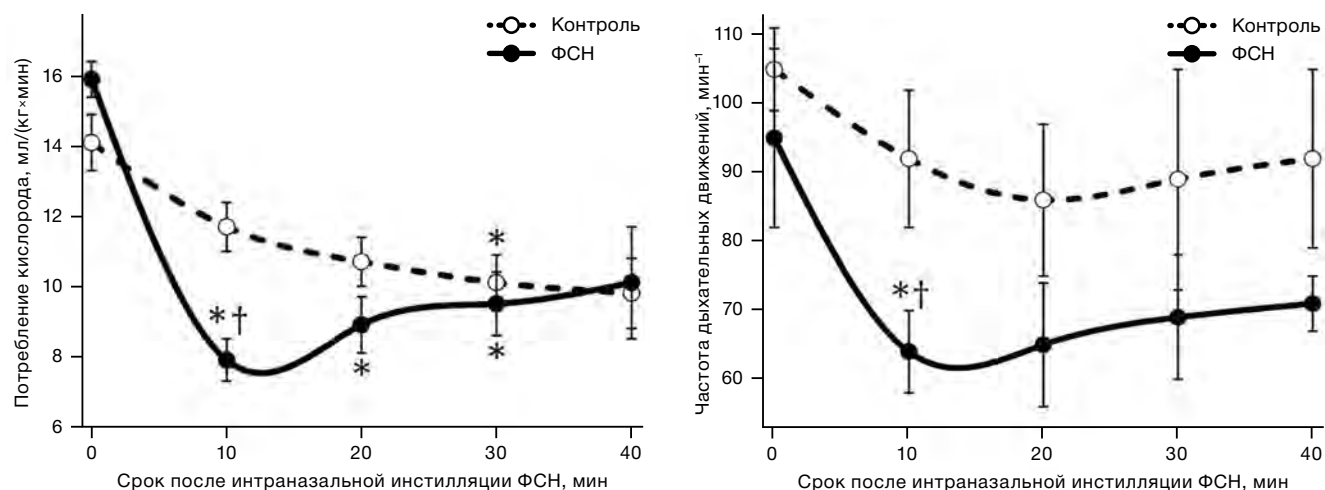


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Динамика потребления кислорода (слева) и частоты дыхательных движений (справа) у крыс самцов после однократной интраназальной инстилляци ФСН

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$); * — статистически значимое отличие от исходного уровня; † — статистически значимое отличие от группы контроля.

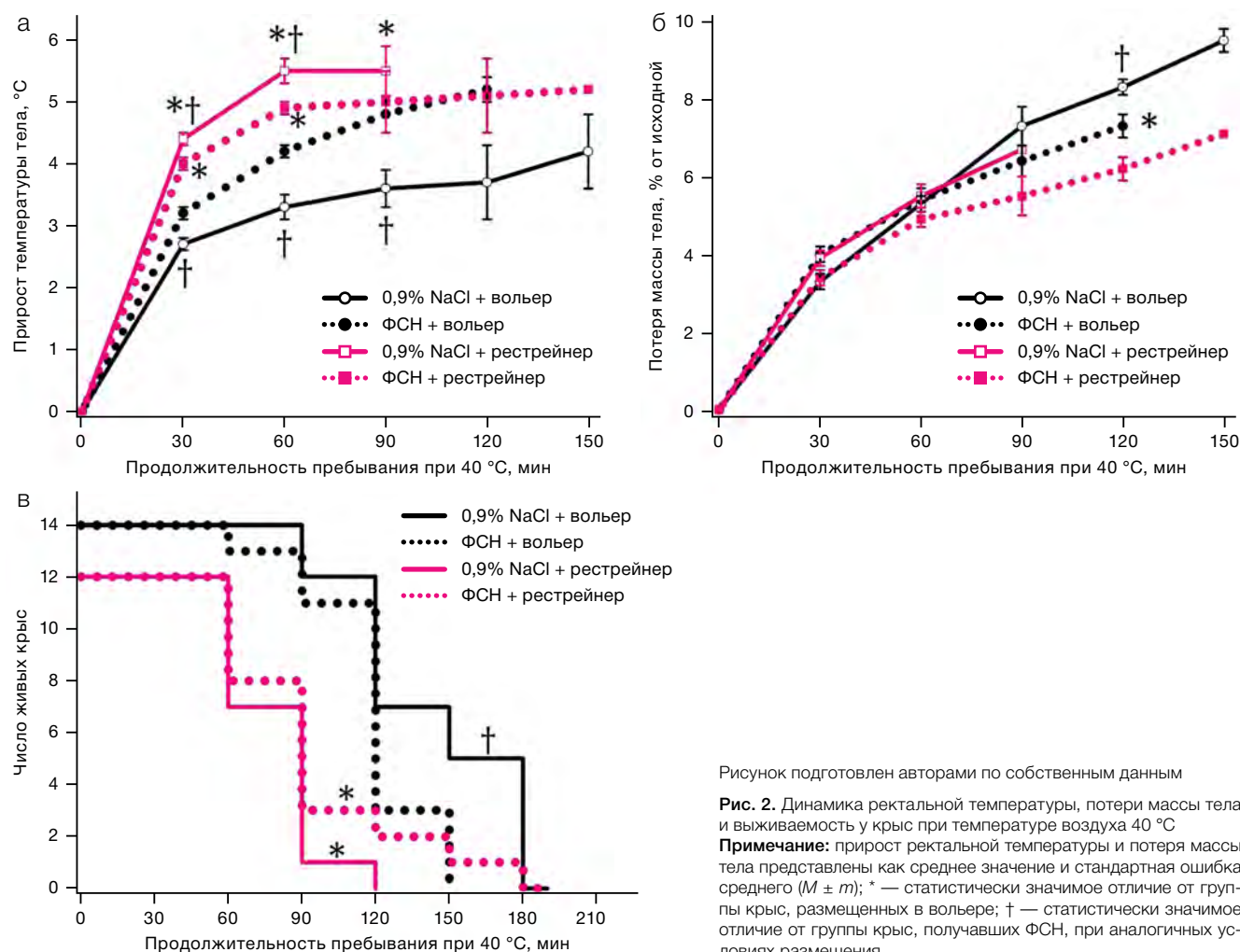


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Динамика ректальной температуры, потери массы тела и выживаемость у крыс при температуре воздуха 40 °C

Примечание: прирост ректальной температуры и потеря массы тела представлены как среднее значение и стандартная ошибка среднего ($M \pm m$); * — статистически значимое отличие от группы крыс, размещенных в вольтер; † — статистически значимое отличие от группы крыс, получавших ФСН, при аналогичных условиях размещения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При однократной инстилляци 10 мкл ФСН доза феназепам для крыс составляла 8,5 мг/кг м.т., что биоэквивалентно 100 мг для взрослого человека. Это пятикратно превышало высшую разовую дозу диазепам 20 мг, которая при внутривенном введении снижала потребление

кислорода человеком на 8% [9]. Поэтому наблюдавшийся в настоящем исследовании четверо больший гипометаболический эффект ФСН был обусловлен дозой бензодиазепина, при экстраполяции на человека пятикратно превышавшей высшую разовую дозу. Продолжительность этого эффекта была близка к полчаса, что указывает на необходимость повторных назначений ФСН

для достижения более длительного гипометаболического действия.

Как следовало из роста температуры тела, пребывание в термокамере вызывало у крыс тепловой стресс. В силу невозможности грюминга у крыс, помещенных в рестрейнеры, затруднялось распределение влаги (предположительно слюны) по шерстному покрову, а следовательно, и потеря тепла ее испарением. Это делало сопоставимыми условия теплоотдачи для помещенных в рестрейнеры животных, получавших интраназальные инстилляции ФСН или раствора хлорида натрия. Поэтому вероятной причиной уменьшения теплового стресса крыс, располагавшихся в рестрейнерах, на фоне применения ФСН было не повышение теплоотдачи, а снижение теплопродукции.

Оценка снижения теплопродукции у животных, перед помещением в термокамеру получивших ФСН, возможна с использованием калорического эквивалента кислорода, который при рационе с преобладанием углеводов близок к 21 Дж/мл [10]. В течение ближайших 30 мин после инстилляций ФСН потребление кислорода животными было в среднем на 2,06 мл/(кг×мин) меньшим, чем в контроле, что отвечает на 1294 Дж/кг меньшей теплопродукции. При близости значений удельной теплоемкости биотканей и воды 4187 кал/(кг×°C) это могло вести к уменьшению на 0,3 °C прироста температуры тела за ближайшие 30 мин после помещения крыс в термокамеру, что и наблюдалось в настоящей работе. Таким образом, при повышенной температуре воздуха и невозможности испарения влаги с большей части поверхности тела введение ФСН замедляло формирование теплового стресса у крыс, снижая теплопродукцию. Для экстраполяции этих данных на человека представляет интерес изучить влияние ФСН на температуру тела в условиях, препятствующих теплоотдаче испарением: при высокой относительной влажности [11], пребывании в изолирующих средствах защиты кожи [12] или при иммерсионной гипертермии [13]. Способность диазепамов, вводимого внутривенно в дозах 10 или 20 мг, снижать температуру тела человека [14] позволяет ожидать ее снижения и на фоне применения ФСН.

Оптимальная относительная влажность и достаточная скорость воздухообмена в термокамере благоприятствовали потере тепла путем испарения влаги крысами, имевшими возможность наносить ее на поверхность тела. Поэтому при их расположении в вольерах температура тела повышалась медленнее, чем в рестрейнерах. Однако введение ФСН сглаживало это различие: препарат ускорял повышение температуры тела. Через 120 мин после помещения в вольеры потеря массы тела, в основном обусловленная испарением воды, на фоне применения ФСН была на 10 г/кг меньшей, чем при введении солевого раствора. При удельной теплоте парообразования воды 2260 Дж/г это соответствовало накоплению в теле животных на 22 600 Дж/кг большего количества теплоты, чем в контроле. При удельной теплоемкости биотканей, близкой к 4187 Дж/(кг×°C), этой энергии было достаточно для повышения температуры тела на 5,4 °C; в действительности же у получивших ФСН крыс она была лишь на 2 °C выше, чем в контроле. Это говорит о влиянии на температуру тела получивших ФСН крыс противоположно направленных факторов, в том числе уменьшения теплоотдачи и показанного выше снижения теплопродукции. Как видно, у животных, не имевших физических препятствий к увлажнению поверхности тела, влияние ФСН на теплоотдачу преобладало над его влиянием на теплопродукцию.

Определенную роль в снижении выживаемости крыс, перед свободным расположением в термокамере

получивших ФСН, могли играть неблагоприятные фармакологические эффекты бензодиазепинов: разобщающее действие на окислительное фосфорилирование [15], снижение артериального давления, частоты сердечных сокращений и коронарного кровотока [16]. Однако основным механизмом вызванного ФСН снижения выживаемости в условиях свободного расположения в термокамере было усугубление теплового стресса. На это указывает тот факт, что через 90 мин после помещения в термокамеру температура тела 43 °C, соответствующая порогу необратимого повреждения биотканей [17], достигалась у 21 и 71% животных, получавших солевой раствор и ФСН соответственно ($p < 0,05$). Экстраполяция этих данных на человека затруднена наличием у него потовых желез на всей поверхности кожного покрова, что обеспечивает теплоотдачу испарением даже на фоне гиподинамии. Вместе с тем нарушение теплоотдачи не исключено и у человека ввиду сообщений об антагонизме бензодиазепинов к мускариновым рецепторам [18], что требует учета климатических условий при разработке рекомендаций по применению ФСН.

Полученные результаты указывают на возможность смягчения применением ФСН теплового стресса при высокой относительной влажности, пребывании в изолирующих средствах защиты кожи или при иммерсионной гипертермии. Особую ценность такая возможность приобретает при продолжающемся тепловом воздействии или недоступности физических средств охлаждения тела на догоспитальном этапе помощи пострадавшим.

ВЫВОДЫ

1. Однократная интраназальная инстилляционная крысам феназепама в дозе 8,5 мг/кг м.т., что биоэквивалентно 100 мг для взрослого человека, снижала потребление кислорода организмом на величину, достаточную для уменьшения на 0,3 °C прироста температуры тела за 30 мин пребывания при температуре воздуха 40 °C. Продолжительность гипометаболического действия однократной инстилляционной назального препарата феназепама (ФСН) составляла не менее получаса, что обеспечивало этот эффект у животных, получавших препарат с получасовым интервалом.

2. При температуре воздуха 40 °C и отсутствии условий для испарения влаги с поверхности тела введение крысам ФСН уменьшало тепловой стресс, снижая теплопродукцию и прирост ректальной температуры на 0,3 °C за 30 мин.

3. Открытое расположение крыс при температуре воздуха 40 °C в вольерах, не создававшее препятствий теплоотдаче путем испарения слюны, наносимой на шерстный покров, сопровождалось более медленным повышением температуры тела и меньшей летальностью, чем при расположении животных в рестрейнерах.

4. Введение ФСН способствовало повышению температуры тела и летальности у крыс, располагавшихся в вольерах при температуре воздуха 40 °C. Основным механизмом этих эффектов было снижение теплоотдачи испарением вследствие подавления ФСН видоспецифического терморегуляторного рефлекса: нанесения слюны на шерстный покров.

5. ФСН перспективен в качестве средства фармакотерапии теплового удара при высокой относительной влажности, пребывании в изолирующих средствах защиты кожи или при иммерсионной гипертермии. Требуется проверки возможности усугубляющего влияния ФСН на тепловой стресс у человека в условиях жаркого климата при беспрепятственной теплоотдаче испарением.

Литература / References

1. Cramer MN, Gagnon D, Laitano O, Crandall C. Human temperature regulation under heat stress in health, disease, and injury. *Physiol. Rev.* 2022;102(4):1907–89. <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2021>
2. Garcia CK, Renteria LI, Leite-Santos G, Leon LR, Laitano O. Exertional heat stroke: pathophysiology and risk factors. *BMJ Ved.* 2022;1(1):e000239. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000239>
3. Крюков ЕВ, ред. *Военно-полевая терапия*. СПб.: ООО «ГЭОТАР-Медиа 2023.
4. Kryukov EV, ed. *Military field therapy*. St. Petersburg: GEOTAR-Media LLC, 2023 (In Russ.).
4. Краснов КА, Ивницкий ЮЮ, Вакуненко ОА, Рейнюк ВЛ. Фармацевтическая композиция для устранения судорожного синдрома на основе никетамид и препаратов бензодиазепиновой группы. Патент Российской Федерации № 2801050;2023. KrasnovKA, Ivnitsky Yu Yu, Vakunenkova OA, Reinyuk VL. A pharmaceutical composition for the elimination of convulsive syndrome based on nicetamide and benzodiazepine group drugs. Patent of the Russian Federation No. 2801050;2023 (In Russ.).
5. Ивницкий ЮЮ, Рейнюк ВЛ, Краснов КА, Краснова АА, Шутаева КВ. Требования к медикаментозным средствам первой помощи при судорожном синдроме химической этиологии (обзор литературы). *Воен. мед. журн.* 2022;343(3):18–23. Ivnitsky Yu Yu, Reinyuk VL, Krasnova, Krasnova AA, Shataeva KV. Requirements for first aid medications for convulsive syndrome of chemical etiology (literature review). *Military Medical Journal.* 2022;343(3):18–23 (In Russ.). https://doi.org/10.52424/00269050_2022_343_3_18
6. Fleischer JE, Milde JH, Moyer TP, Michenfelder JD. Cerebral effects of high-dose midazolam and subsequent reversal with Ro 14-1788 in dogs. *Anesthesiol.* 1988;68(2):234–42. <https://doi.org/10.1097/00000542-198802000-00010>
7. Hostler D, Northington WE, Callaway CW. High-dose diazepam facilitates core cooling during cold saline infusion in healthy volunteers. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2009;4(4):582–6. <https://doi.org/10.1139/H09-011>
8. Attah AT, Negrón-Moreno PN, Amigo-Duran M, Zhang L, Kennigott M, Brecht M. et al. Sensory cues, behavior and fur-based drying in the rat wetness response. *Sci Rep.* 2024;14(1):24550. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74900-9>
9. Griffe O, Griffe H, du Cailar J. Effects of diazepam on oxygen consumption. *Ann. Anesthesiol. Fr.* 1979;20(1):37–40.
10. Симбирцев ГС. Регулирующее влияние углекислого газа на потребление кислорода у спортсменов, развивающих выносливость, в свете математического анализа продукции энергии аэробного окисления. *Спортивная медицина: наука и практика.* 2019;9(3):12–24. Simbirtsev GS. The regulatory effect of carbon dioxide on oxygen consumption in athletes developing endurance in the light of a mathematical analysis of the production of aerobic oxidation energy. *Sports medicine: science and practice.* 2019;9(3):12–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.17238/ISSN2223-2524.2019.3.12>
11. Wolf ST, Bernard TE, Kenney WL. Heat exposure limits for young unacclimatized males and females at low and high humidity. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2022;19(7):415–24. <https://doi.org/10.1080/15459624.2022.2076859>
12. Zhao Y, Su M, Meng X, Liu J, Wang F. Thermophysiological and perceptual responses of amateur healthcare workers: impacts of ambient condition, inner-garment insulation and personal cooling strategy. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022;20(1):612. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010612>
13. Ким АЕ, Шустов ЕБ, Зайцева ИП, Лемешченко АВ. Патологические механизмы неблагоприятного взаимодействия гипоксии и температурных факторов в отношении физической работоспособности. *Пат. Физиол. Эксперим. Терап.* 2022;66(4):94–106. Kim AI, Shustov EB, Zaitseva IP, Lemeshchenko AV. Pathophysiological mechanisms of adverse interaction of hypoxia and temperature factors in relation to physical performance. *Pat. Physiol. Experiment. Therap.* 2022;66(4):94–106 (In Russ.). <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.04.94-106>
14. Hostler D, Northington WE, Callaway CW. High-dose diazepam facilitates core cooling during cold saline infusion in healthy volunteers. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2009;34(4):582–86. <https://doi.org/10.1139/H09-011>
15. Jeso F, Truscillo A, Martinotti G, di Jeso B, Magnani B, Martinotti A. Effect of diazepam on mitochondrial respiration. *C. R. Seances. Soc. Biol. Fil.* 1990;184(1):37–40.
16. Shintani R, Ichinomiya T, Tashiro K, Miyazaki Y, Tanaka T, Kaneko S, et al. Comparison of hemodynamic effects of remimazolam and midazolam during anesthesia induction in patients undergoing cardiovascular surgery: a single-center retrospective and exploratory study. *Cureus.* 2024;16(10):e72032. <https://doi.org/10.7759/cureus.72032>
17. Yarmolenko PS, Moon EJ, London C, Manzoor A, Hochman DW, Vigilanti L, Dewhirst MW. Thresholds for thermal damage to normal tissues: an update. *Int. J. Hyperthermia.* 2011;27(4):320–43. <https://doi.org/10.3109/02656736.2010.534527>
18. Hiroshi K, Naoko T, Mitsuru K, Mostofa J, Asuka I, Nagata K, et al. An autopsy case of heatstroke under the influence of psychotropic drugs. *Soud. Lek.* 2020;65(4):76–8.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.Ю. Ивницкий — научный замысел, разработка плана исследования, семантика, трактовка данных; О.А. Вакуненко — руководство экспериментальной частью работы; К.А. Краснов — изготовление опытного образца раствора феназепама; С.С. Гафт — моделирование теплового стресса; Н.В. Лапина — разработка экспериментальной модели теплового стресса.

ОБ АВТОРАХ

Ивницкий Юрий Юрьевич, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-1057-5356>
neugierig@mail.ru

Вакуненко Ольга Александровна
<https://orcid.org/0009-0005-9665-9866>
volga-2303@yandex.ru

Краснов Константин Андреевич, д-р хим. наук
<https://orcid.org/0000-0003-1503-2243>
krasnov_tox@mail.ru

Гафт Семен Самуилович, канд. хим. наук
<https://orcid.org/0009-0008-5092-8161>
sgaft@yandex.ru

Лапина Наталья Вадимовна, канд. мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-3418-1095>
lapina2005@inbox.ru