

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-311>

УДК 615.9



ВЛИЯНИЕ ОБЩЕГО ПЕРЕГРЕВАНИЯ И МЕСТНОГО ОХЛАЖДЕНИЯ НА ПЕРЕНОСИМОСТЬ ФЕНТАНИЛА КРЫСАМИ

Ю.Ю. Ивницкий[✉], О.А. Вакуненко, А.И. Головкин, Н.В. Лапина, В.Л. Рейнюк

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

Введение. Токсичность многих ксенобиотиков возрастает с температурой воздуха, но неизвестно, относится ли это к наркотическим анальгетикам и как на эту зависимость влияют меры помощи, рекомендуемые при тепловом ударе.

Цель. Оценка влияния повышенной температуры воздуха и местного охлаждения на острую токсичность фентанила.

Материалы и методы. Проведены три серии экспериментов: в первой изучено влияние повышенной температуры воздуха на дозозависимость летального и наркотического действия фентанила. Формировали 11 групп по 20 крыс, которым внутривенно (в/в) вводили фентанил в дозах 50, 100, 200, 300 или 400 мкг/кг и группу ($n = 14$) без введения препарата. После введения фентанила часть крыс ($n = 100$) содержали в течение суток при температуре воздуха 22 °С; вторую часть ($n = 100$) – 40 мин в термокамере при 40 °С и далее в течение суток при 22 °С; не получивших фентанил наблюдали в термокамере до первого случая гибели, затем – в течение суток при 22 °С. Во второй серии изучено влияние охлаждения головы на летальность, латентное время пробуждения, ректальную температуру крыс ($n = 49$) через 40 мин после в/в введения фентанила в дозе 300 мкг/кг (LD_{50}). Формировали 4 группы животных, которых после введения фентанила содержали 40 мин при 22 или 40 °С с местным охлаждением *neurocranium* или без него и последующим наблюдением в течение суток при 22 °С. В третьей серии по такой же схеме изучено влияние охлаждения средней трети вентральной поверхности туловища на летальность, латентное время пробуждения и ректальную температуру крыс ($n = 48$) через 40 мин после введения фентанила в той же дозе. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения OriginPro.

Результаты. Сорокаминутное пребывание intactных крыс при 40 °С было нелетальным. После введения фентанила в дозах 100–400 мкг/кг летальность составила 0–5% при 22 °С и 60–95% при 40 °С. Гипертермия при 40 °С на фоне введения фентанила в дозе 300 мкг/кг замедлялась при охлаждении головы и предотвращалась при охлаждении вентральной поверхности туловища. Охлаждение вентральной поверхности туловища, но не головы, снижало летальность со 100 до 8%. При 22 °С оба варианта местного охлаждения углубляли вызванную фентанилом гипотермию, существенно не влияя на летальность и продолжительность наркоза.

Выводы. Общее перегревание потенцирует летальное и наркотическое действие фентанила на крыс. Охлаждение в этих условиях вентральной поверхности туловища – эффективная мера предупреждения гипертермии и летальности, а охлаждение головы малоэффективно. При комнатной температуре оба варианта местного охлаждения углубляют вызванную фентанилом гипотермию, существенно не влияя на летальность. Требуется оценка эффективности охлаждения вентральной поверхности туловища не только при комбинированном, но и при изолированном перегревании организма.

Ключевые слова: летальность; местное охлаждение; общее перегревание; острая интоксикация; температура тела; фентанил

Для цитирования: Ивницкий Ю.Ю., Вакуненко О.А., Головкин А.И., Лапина Н.В., Рейнюк В.Л. Влияние общего перегрева и местного охлаждения на переносимость фентанила крысами. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-311>

Финансирование: исследование выполнено без спонсорской поддержки.

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 НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России (протокол № 16/24 от 22.10.2024).

Потенциальный конфликт интересов: В.Л. Рейнюк – член редакционной коллегии журнала «Медицина экстремальных ситуаций». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Ивницкий Юрий Юрьевич neugierig@mail.ru

Статья поступила: 08.04.2025 **После доработки:** 30.06.2025 **Принята к публикации:** 26.08.2025 **Online first:** 07.10.2025

EFFECT OF GENERAL HYPERTHERMIA AND LOCAL COOLING ON FENTANYL TOLERANCE IN RATS

Jury Ju. Ivnitsky[✉], Olga A. Vakunenkova, Alexandr I. Golovko, Nataliya V. Lapina, Vladimir L. Rejniuk

Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

Introduction. The toxicity of a number of xenobiotics increases with air temperature. However, it remains unknown whether this applies to narcotic analgesics and whether this dependence can be corrected by first aid measures recommended for heat stroke.

Objective. Evaluation of the effect of elevated air temperatures and local cooling on the acute toxicity of fentanyl.

Materials and methods. Three series of experiments were conducted. In the first series, the effect of elevated air temperatures on the dose dependence of the lethal and narcotic effects of fentanyl was studied. In total, 11 groups of 20 rats each were formed, which were intravenously administered fentanyl at doses of 50, 100, 200, 300, or 400 µg/kg, and one group ($n = 14$) without drug administration. Following fentanyl administration, one subset of rats ($n = 100$) was kept for 24 h at an air temperature of 22 °C; the second subset ($n = 100$) was kept for 40 min in a thermal chamber at 40 °C and then for 24 h at 22 °C. Those not receiving fentanyl were observed in a thermal chamber until the first

© Ю.Ю. Ивницкий, О.А. Вакуненко, А.И. Головкин, Н.В. Лапина, В.Л. Рейнюк, 2025

case of death, then for 24 h at 22 °C. In the second series of experiments, the effect of head cooling on lethality, latent awakening time, and rectal temperature of rats ($n = 49$) 40 min after intravenous administration of fentanyl at a dose of 300 µg/kg (LD_{50}) was studied. Four groups of animals were formed, which were kept after fentanyl administration for 40 min at 22 or 40 °C with or without local cooling of the neurocranium, followed by observation for 24 h at 22 °C. In the third series of experiments, following the same scheme, the effect of cooling the middle third of the ventral surface of the torso on lethality, latent awakening time, and rectal temperature of rats ($n = 48$) 40 min after fentanyl administration at the same dose was studied. Statistical analysis was performed using the OriginPro software.

Results. A 40-min exposure at 40 °C was non-lethal for intact rats. After administration of fentanyl at doses of 100–400 µg/kg, lethality reached 0–5% and 60–95% at 22 °C and 40 °C, respectively. Hyperthermia induced by 40 °C exposure under fentanyl administration at a dose of 300 µg/kg was mitigated by head cooling and prevented by cooling the ventral surface of the torso. Cooling the ventral surface of the torso, rather than the head, reduced lethality from 100% to 8%. At 22 °C, both local cooling methods deepened fentanyl-induced hypothermia without significantly affecting lethality or anesthesia duration.

Conclusions. The general overheating potentiates the lethal and narcotic effects of fentanyl in rats. Under these conditions, cooling the ventral surface of the torso is an effective measure to prevent hyperthermia and lethality, while head cooling is ineffective. At room temperature, both local cooling methods deepen fentanyl-induced hypothermia without significantly affecting lethality. The efficacy of cooling the ventral surface of the torso requires evaluation not only during combined overheating but also during isolated overheating of the organism.

Keywords: lethality; local cooling; general overheating; acute intoxication; body temperature; fentanyl

For citation: Ivnitsky Ju.Ju., Vakunenkova O.A., Golovko A.I., Lapina N.V., Rejniuk V.L. The effect of general hyperthermia and local cooling on fentanyl tolerance in rats. *Extreme Medicine*. 2025. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-311>

Funding: the study was carried out without sponsorship.

Compliance with ethical principles: the study was conducted in compliance with the bioethical principles established by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. The research protocol was approved by the Bioethics Committee of the Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology (Protocol No. 16/24 of 22.10.2024).

Potential conflict of interest: Vladimir L. Rejniuk is a member of the Editorial Board of the *Extreme Medicine* journal. Other authors declare no conflict of interest.

✉ Jury Ju. Ivnitsky neugierig@mail.ru

Received: 08 Apr. 2025 **Revised:** 30 June 2025 **Accepted:** 26 Aug. 2025 **Online first:** 7 Oct. 2025

ВВЕДЕНИЕ

Перегревание организма – повышение температуры тела в условиях, когда сумма тепловой энергии, освободившейся в процессах метаболизма и поступившей извне, превышает тепловую энергию, потерянную излучением, конвекцией и теплопроводением. Климатические условия, способствующие перегреванию организма, нередки на территории нашей страны. Один из аспектов проблемы – увеличение при нем токсичности ряда ксенобиотиков для пойкилотермных [1] и гомойотермных животных [2]. В связи с этим представляет интерес влияние условий, способствующих перегреванию организма, на выраженность побочных эффектов наркотических анальгетиков. Их передозировка не исключена в ходе медицинской эвакуации раненых; актуальна она и в силу стремительного распространения дериватов фентанила на нелегальном рынке наркотических средств и психотропных веществ [3]. Однако данные, позволяющие прогнозировать влияние перегревания организма на токсичность опиоидов, неполны. Для восполнения этого пробела необходимо изучение их токсичности при передозировке в контролируемых климатических условиях. Передозировку опиоидов удобно моделировать введением животным фентанила, сочетающего кратковременность действия с принадлежностью к классу чрезвычайно токсичных веществ [4]. Представляет интерес и применимость на фоне опиоидной анальгезии терапевтических мер, рекомендуемых при изолированном перегревании организма в форме теплового удара. «Стандарт скорой медицинской помощи при тепловом

и солнечном ударе»¹ в качестве такой меры предписывает «применение пузыря со льдом», однако не указывает место наложения этого пузыря. В учебно-методических источниках таким местом наиболее часто оказывается лоб². Упоминаются также затылок, шея, виски, ключицы, внутренние сгибы локтевого и коленного суставов, икроножные мышцы, паховая и крестцовая области [5], однако ощущается недостаток объективных данных, характеризующих обоснованность подобных рекомендаций.

Цель исследования – оценка влияния повышенной температуры воздуха и местного охлаждения на острую токсичность фентанила.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в ноябре 2024 г. на самцах беспородных крыс-альбиносов с массой тела 191–210 г из Филиала НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ – ПЛЖ «Рапполово». Выполнены 3 серии экспериментов.

В первой серии экспериментов изучали влияние повышенной температуры воздуха на дозовую зависимость летального и наркотического действия фентанила. Формировали 11 рандомизированных групп. Животным десяти групп ($n = 200$) в латеральную вену хвоста вводили раствор фентанила 50 мкг/мл (ФГУП «Московский эндокринный завод», серия 30212) в дозах 50, 100, 200, 300, 400 мкг/кг; в одной группе ($n = 14$) препарат не вводили.

Получивших фентанил особей ($n = 100$) оставляли на сутки при комнатной температуре воздуха 22 °C

¹ Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 № 1115н «Стандарт скорой медицинской помощи при тепловом и солнечном ударе».

² Быков ИЮ, Раков АЕ, Сосюкин АЕ, ред. Военно-полевая терапия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007.

(группа контроль); вторую часть животных ($n = 100$) на 40 мин помещали в открытые вольеры, установленные в термокамере при 40 °С, и далее в течение суток наблюдали при температуре воздуха 22 °С.

Крыс, не получивших фентанил (доза 0 мг/кг, объем 0 мл/кг), помещали в рестрейнеры и удерживали в термокамере до первого случая гибели. После извлечения из термокамеры наблюдение продолжали в течение суток при 22 °С; в это время регистрировали пробуждение (в момент первой пробежки при перкусии хвоста) или гибель. Схема исследования представлена в таблице.

Во второй серии экспериментов на других крысах ($n = 49$) изучали влияние общего перегрева и (или) местного охлаждения головы на ректальную температуру, летальность и латентное время пробуждения через 40 мин после введения официального препарата фентанила в дозе 300 мкг/кг; эта доза была предварительно идентифицирована как LD_{50} для особей, пребывающих при комнатной температуре. Формировали 4 рандомизированные группы:

1-я группа ($n = 14$) – животные, получившие фентанил в дозе 300 мкг/кг и далее находившиеся 24 ч при температуре 22 °С без местного охлаждения;

2-я группа ($n = 12$) – животные, получившие фентанил в дозе 300 мкг/кг, после чего оставленные на 40 мин при 22 °С с местным охлаждением и далее 24 ч при 22 °С без местного охлаждения;

3-я группа ($n = 12$) – животные, получившие фентанил в дозе 300 мкг/кг, пребывавшие 40 мин при 40 °С без местного охлаждения и далее 24 ч при 22 °С;

4-я группа ($n = 11$) – животные, получившие фентанил в дозе 300 мкг/кг, пребывавшие 40 мин при 40 °С с местным охлаждением и далее 24 ч при 22 °С.

Для охлаждения головы на поверхности *neurocranium* в течение 40 мин после введения фентанила удерживали пластмассовые емкости, содержавшие 70 г тающего льда, после чего местное охлаждение прекращали и у животных измеряли температуру тела. В течение суток регистрировали исход интоксикации: гибель или пробуждение.

По такой же схеме в третьей серии экспериментов на 4 группах численностью по 12 крыс изучали влияние сорокаминутного пребывания в термокамере при 40 °С и (или) охлаждения средней трети вентральной поверхности туловища на острую интоксикацию фентанилом. Условия местного охлаждения тела иллюстрирует рисунок 1.

Климатические условия, способствующие перегреву организма, моделировали в термокамере BMT Stericell SC 111 ECO емкостью 111 л (Чехия), в которой поддерживали температуру воздуха 40 ± 1 °С, относительную влажность 48% и кратность воздухообмена 45 объемов камеры в час. Температуру тела измеряли электрическим термометром с датчиком для крыс RET-2 (WPI, КНР), наконечник которого вводили в *rectum* на глубину 3 см. Инструментальная офтальмоскопия крысам не проводилась; о цвете глазного дна косвенно судили по цвету глаз, которые у крыс-альбиносов лишены иных пигментов, кроме гемоглобина сосудов.

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения OriginPro. Результаты представлены в виде среднего значения и его ошибки ($M \pm m$). Для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро – Уилка. Влияние применявшихся воздействий на параметрические показатели оценивали с помощью дисперсионного анализа. В случаях значимости полученных моделей

Таблица. Схема изучения влияния условий, способствующих перегреву организма, на дозовую зависимость летального и наркотического действия фентанила

Число крыс	Фармакологическое воздействие		Климатическое воздействие
	Доза фентанила, мкг/кг	Объем препарата, мл/кг	
20	50	1	22 °С в течение суток после введения фентанила
20	100	2	
20	200	4	
20	300	6	
20	400	8	
14	0	0	40 °С до первого случая гибели и далее в течение суток при 22 °С
20	50	1	40 °С в течение 40 мин после введения фентанила и далее в течение суток при 22 °С
20	100	2	
20	200	4	
20	300	6	
20	400	8	

Таблица составлена авторами

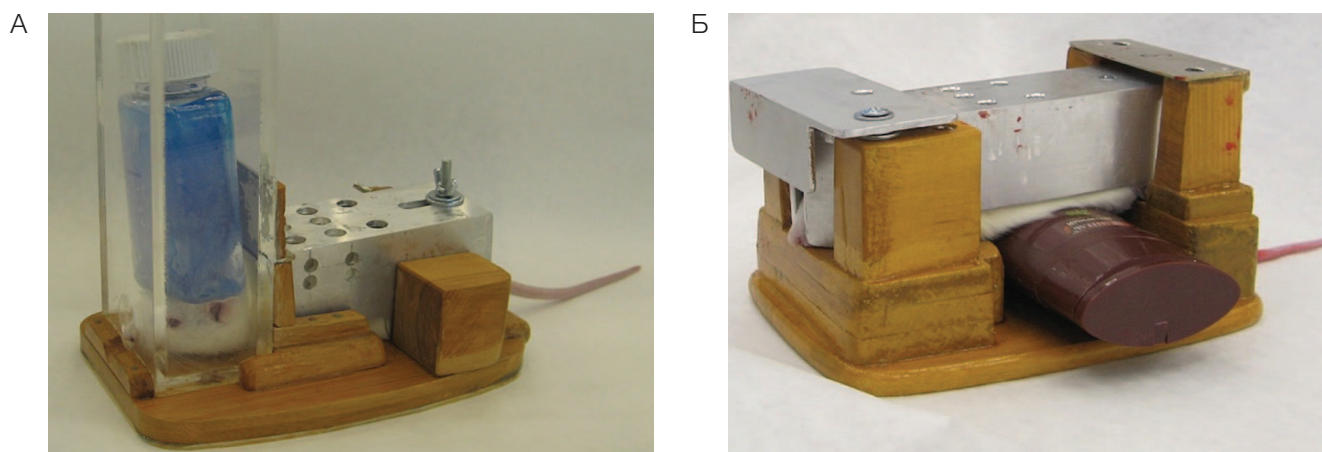


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 1. Местное охлаждение тела крыс после введения фентанила: А – емкость с тающим льдом контактирует с *neurocranium*; Б – емкость с тающим льдом контактирует со средней третью вентральной поверхности туловища

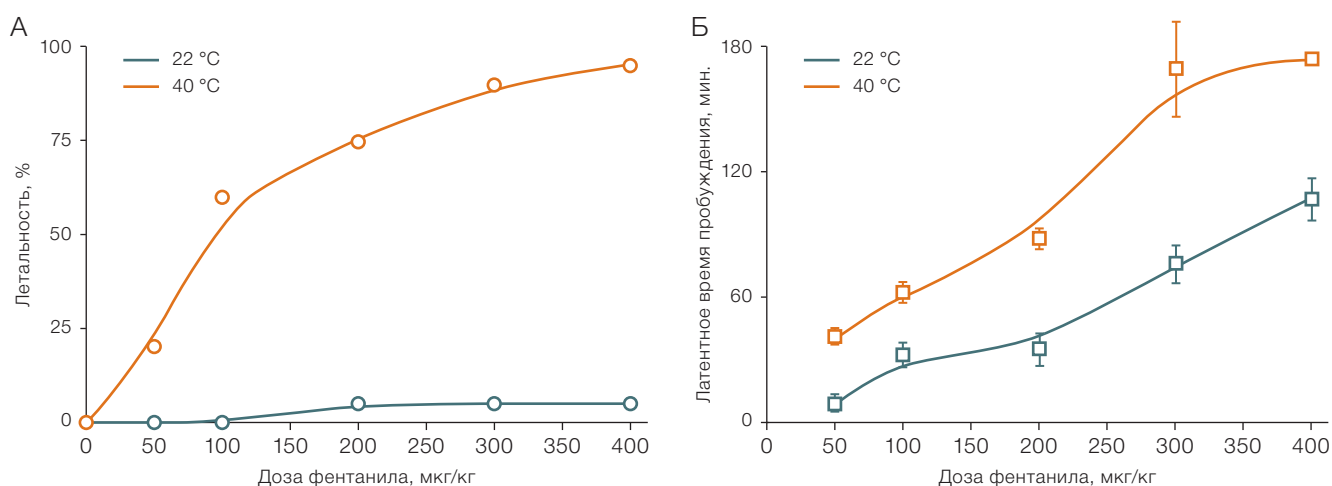


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 2. Летальность (А) и латентное время пробуждения (Б) у крыс после введения фентанила с последующим пребыванием 40 мин при температуре воздуха 22 °C или 40 °C

межгрупповое сравнение средних величин выполняли с помощью теста честной значимой разницы Тьюки. Значения LD_{50} рассчитывали пробит-методом. Межгрупповые различия функций дожития оценивали с использованием критерия Гехана – Вилкоксона, частоты встречаемости альтернативных признаков – точным методом Фишера. Критический уровень значимости α приняли равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В первой серии экспериментов при изучении дозовой зависимости летального и наркотического действия фентанила через 10–15 с после его введения наблюдали у крыс опистотонус, экстензию хвоста и кратковременное апноэ с последующим редким поверхностным дыханием; глазное дно приобретало фиолетовый цвет. Все случаи гибели отмечены в ближайшие 2 ч, а пробуждения – в ближайшие 3,4 ч. Для особей, оставшихся при комнатной температуре, дозы фентанила

50 и 100 мкг/кг были сублетальными, а при дозах 200, 300 или 400 мкг/кг летальность составляла 5%. Таким образом, при комнатной температуре воздуха значение LD_{50} фентанила внутривенным введением его официального раствора в допустимом для крыс объеме ≤ 2 мл не достигалось.

У животных, после введения фентанила помещенных на 40 мин в термокамеру, LD_{50} составила 113 ± 16 мкг/кг (рис. 2А). Тепловое воздействие на фоне введения фентанила увеличивало латентное время пробуждения в 1,6–4,0 раза (с 10–110 до 40–176 мин, рис. 2Б); у таких животных после пробуждения наблюдали преходящую атаксию, которая отсутствовала в контроле. Для крыс, не получавших фентанил, сорокаминутное тепловое воздействие было нелетальным; первый случай гибели отмечен лишь через 90 мин после помещения в термокамеру.

На рисунке 2 различие с животными, оставленными при комнатной температуре, значимо в интервале доз 100–400 мкг/кг для летальности и в интервале доз

50–400 мкг/кг – для латентного времени пробуждения, $p < 0,05$.

Во второй и третьей сериях экспериментов, при изучении теплового состояния организма, исходное значение ректальной температуры составило $38,1 \pm 0,1$ °C ($n = 96$). Через 40 мин после введения фентанила ректальная температура выживших особей группы 1, оставленных при комнатной температуре без местного охлаждения тела, была снижена до $34,5 \pm 0,2$ °C ($n = 25$), а у оставшихся живыми к этому времени крыс группы 3 ($n = 5$) – повышена до $44,5 \pm 0,4$ °C. При охлаждении головы температура тела составляла в это время у крыс, оставленных при комнатной температуре, $33,7 \pm 0,3$ °C группа 2, ($n = 10$), а у шести, оставшихся живыми в момент извлечения из термокамеры особей группы 4, – $39,8 \pm 0,6$ °C (рис. 3А). Охлаждение вентральной поверхности туловища снижало, в сравнении с не получавшими местного охлаждения, температуру тела у животных, после введения фентанила находившихся как при комнатной, так и при повышенной температуре воздуха: до $29,7 \pm 0,3$ °C ($n = 9$) и $33,0 \pm 0,5$ °C ($n = 11$) за 40 мин соответственно. За 40 мин разность среднegrupповых значений температуры тела у переживших пребывание в термокамере крыс, не получавших и получавших местное охлаждение вентральной поверхности туловища, достигала 11,4 °C (рис. 3Б).

У крыс, после введения фентанила оставленных при комнатной температуре, летальность составляла 7–8%, а у помещенных на 40 мин в термокамеру – 100% ($p < 0,05$). Влияние охлаждения головы на летальность было представлено тенденцией к повышению на 10% для оставленных при комнатной температуре и к понижению на 27% – для помещенных в термокамеру (рис. 4А).

Охлаждение вентральной поверхности туловища полностью предотвращало отягощающее влияние повышенной температуры воздуха на острую интоксикацию: летальность снижалась на 92% и была такой же,

как и у крыс, оставленных при комнатной температуре без местного охлаждения (рис. 4Б). У животных, после введения фентанила оставленных при комнатной температуре, при охлаждении вентральной поверхности туловища наблюдалась тенденция к повышению летальности на 17% в сравнении с лишенными местного охлаждения. Крысы, после введения фентанила подвергшиеся тепловому воздействию без местного охлаждения тела, гибли, не пробуждаясь. Существенных межгрупповых различий латентного времени пробуждения остальных животных не выявлено, атаксия у них не возникала.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Интервал доз фентанила, использованных в настоящей работе, 50–400 мкг/кг, включал в себя ED_{100} по анальгетической активности для крыс: 75 мкг/кг [6]. При расчете на площадь поверхности тела примененные дозы биоэквивалентны 8–67 мкг/кг для человека. Это в 1–8 раз больше доз, применяемых для нейролептанальгезии, в 2–16 раз больше доз при операциях со спонтанным внешним дыханием³ и моделирует передозировку наркотического анальгетика опиоидного ряда. Будучи маловероятной в условиях стационара, она возможна при нарушении преемственности оказания помощи раненым на этапах медицинской эвакуации, в том числе и в условиях, способствующих перегреванию организма. У человека, выполняющего легкую физическую работу, перегревание возникает при превышении температуры воздуха 31 °C, измеренной «влажным» термометром [7], что при относительной влажности 48% соответствует 40 °C на «сухом» термометре. Как следует из полученных данных, сорокаминутное пребывание в таких условиях легко переносилось интактными крысами, но резко отягощало токсическое действие на них опиоидов в дозах, нелетальных при тепловом комфорте. Такие данные

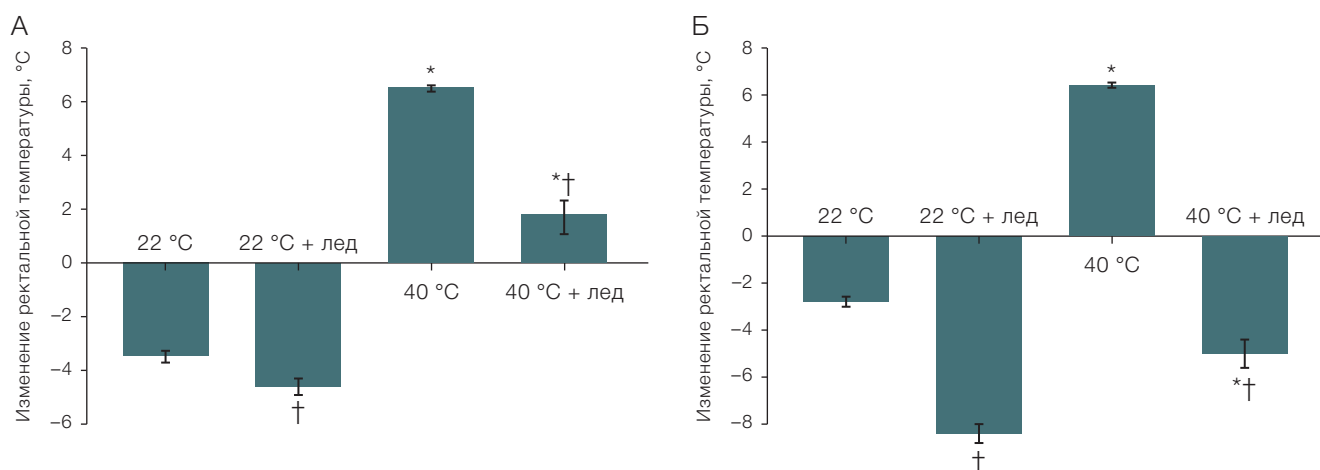


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 3. Изменение ректальной температуры крыс после введения фентанила в дозе 300 мкг/кг и сорокаминутного пребывания при температуре воздуха 22 °C или 40 °C с охлаждением льдом головы (А) или вентральной поверхности туловища (Б)

Примечание: статистически значимое различие ($p < 0,05$): * – с соответствующей группой крыс, после введения фентанила оставленных при комнатной температуре; † – с соответствующей группой крыс без местного охлаждения.

³ Машковский МД. Лекарственные средства. М.: Новая Волна; 2021.

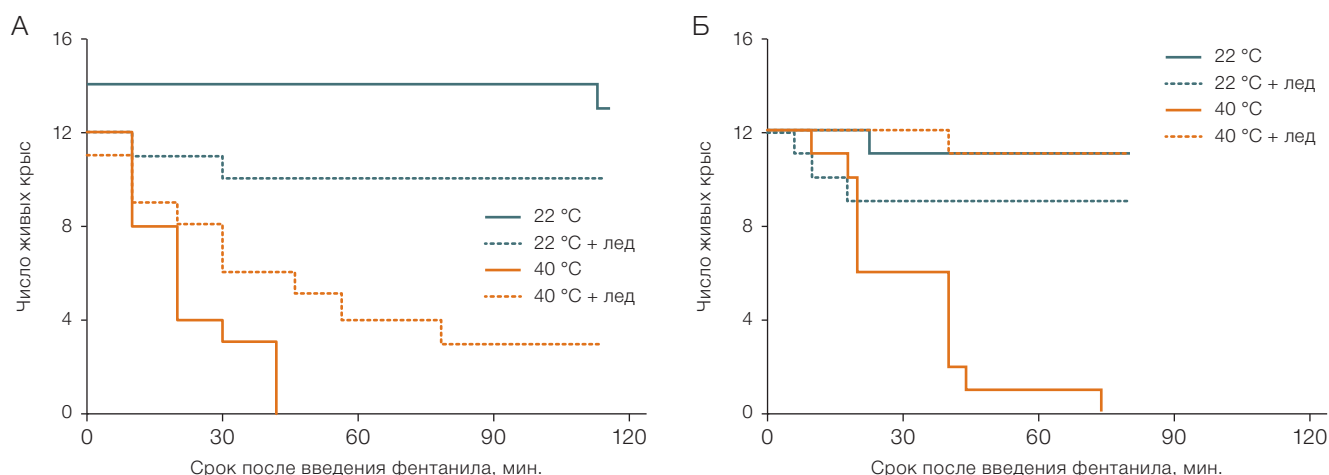


Рисунок подготовлен авторами

Рис. 4. Выживаемость крыс после введения фентанила в дозе 300 мкг/кг и сорокаминутного пребывания при температуре воздуха 22 °C или 40 °C с охлаждением льдом головы (А) или вентральной поверхности туловища (Б)

Примечание: статистически значимое влияние ($p < 0,05$): общего перегрева без местного охлаждения (А, Б); местного охлаждения при общем перегревании (Б).

характеризуют тип взаимодействия нежелательных побочных эффектов опиоида и условий, способствующих перегреванию организма, как потенцирование.

Перегревание животных, помещенных в термокамеру после введения фентанила, возникало вопреки его гипотермическому эффекту, наблюдавшемуся при комнатной температуре [8]. На фоне воздействия фентанила перегреванию организма могло способствовать нарушение теплоотдачи испарением влаги с поверхности тела, которое у крыс гипотетически обеспечивается нанесением на шерстный покров слюны [9]. Наркотизация лишала животных этого терморегуляторного механизма, аналогичного испарению пота у человека. В снижение теплоотдачи могло быть вовлечено и уменьшение испарения влаги с поверхности дыхательных путей вследствие угнетения внешнего дыхания.

Пребывание в термокамере повышало ректальную температуру наркотизированных крыс до уровня 44,5 °C, на 1,5 °C превышавшего порог необратимого тканевого повреждения: 43 °C [10]. Это было достаточным условием их гибели, поскольку без теплового воздействия введение фентанила в равной дозе для большинства животных не было летальным. Обратимые нарушения, такие как повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера и влагосодержания головного мозга, возможны и при более низкой температуре тела: 42 °C [10]; с ними могла быть связана атаксия у пробудившихся крыс, после введения фентанила побывавших в термокамере. Таким образом, при отсутствии местного охлаждения тела фактором, исключавшим выживание при температуре воздуха 40 °C на фоне острой интоксикации фентанилом, была гиперпирексия.

При охлаждении вентральной поверхности туловища или головы температура тела 42 °C за время пребывания животных в термокамере не достигалась. Несмотря на то что охлаждение головы предотвращало

гиперпирексию во время их пребывания в термокамере, существенного влияния на летальность это не оказало. Вероятные механизмы танатогенеза у таких крыс включали в себя отек и набухание головного мозга, описанные как при тяжелых интоксикациях опиоидами [11], так и при тепловом ударе [12]. Увеличение объема головного мозга в пространстве, ограниченном костями черепа, ведет к повышению внутричерепного давления и уменьшению скорости мозгового кровотока. Этим могла быть обусловлена более низкая охлаждающая эффективность аппликации льда на голову, чем на вентральную поверхность туловища. Такие данные кажутся противоречащими сведениям о высокой скорости кровотока в головном мозгу⁴, высокой плотности теплового потока с поверхности головы [13] и рекомендациям охлаждать ее при перегревании организма [5, 14]. Объяснение этого противоречия возможно в рамках гипотезы о низкой скорости мозгового кровотока, затруднявшей перенос тепла из теплового «ядра» тела к охлаждаемой поверхности *neurocranium* при острой интоксикации фентанилом на фоне перегрева организма.

Охлаждение средней трети вентральной поверхности туловища оказалось высокоэффективной мерой профилактики перегрева организма вопреки повышенной температуре воздуха и уменьшенной теплоотдаче испарением. Это указывает на объемную скорость кровотока в висцеральной зоне как на достаточную для конвективного переноса к охлаждающейся поверхности не только избыточного тепла, поступившего в организм извне, но и высвобождавшегося в ходе метаболических процессов. С учетом этого целесообразно оценить эффективность местного охлаждения живота не только на фоне воздействия опиоидов, но и при изолированном перегревании организма, с внесением при необходимости уточнений в действующий «Стандарт скорой медицинской помощи при тепловом и солнечном ударе». Вместе с тем полученные

⁴ Осипов АП, Ибишов ДФ, Расторгуева СЛ. Физиология кровообращения и лимфообращения. Учебное пособие. Пермь: ИПЦ «Прокрость»; 2022.

данные свидетельствуют о нецелесообразности местного охлаждения тела при острой опиоидной интоксикации в комфортных климатических условиях. Вероятно, снижение температуры тела при местном охлаждении на фоне вызываемой фентанилом периферической вазодилатации [15] и его прямого угнетающего действия на потребление кислорода митохондриями [16] угнетало дыхательный центр и углубляло гипоксемию, на которую указывал цианоз глазного дна животных.

Полученные данные позволяют сформулировать гипотезу о механизмах влияния перегревания организма и охлаждения на его фоне висцеральной поверхности туловища на токсическое действие фентанила. Как опиоиды, так и тепловой стресс тормозят пропульсивную функцию желудочно-кишечного тракта, что способствует избыточному росту в нем термофильной микрофлоры и продукции ею токсичных веществ, в том числе аммиака и низших аминов [17]. Образованию этих веществ способствует и сопряженное с активацией фентанилом μ -опиоидных рецепторов накопление жидкости в просвете кишечника, стимулирующее бактериальный рост [18]. Поступление аммиака и низших аминов из желудочно-кишечного химуса в кровь облегчается опосредованным активацией Toll-подобных рецепторов повышением проницаемости кишечного эпителия агонистами μ -опиоидных рецепторов [18]. Дальнейшему переносу аммиака и низших аминов из крови в головной мозг может способствовать метаболический ацидоз, обусловленный перегреванием организма и острой дыхательной недостаточностью. При характерном для него увеличении градиента pH между плазмой крови и цитоплазмой поступление из крови в астроглию аммиака и низших аминов по градиенту концентрации их нейтральных газообразных форм интенсифицируется

[19], что должно вести к накоплению в головном мозге свободных аминокислот [20] и его набуханию. Ввиду обратной зависимости между температурой воды и растворимостью в ней газов (в том числе аммиака и низших аминов) такое набухание не может купироваться местным охлаждением головы. Напротив, охлаждение желудочного и кишечного химусов на величину, равную наблюдавшемуся в настоящей работе падению на 11,4 °C температуры тела при аппликации льда на вентральную поверхность туловища, должно снижать метаболическую активность термофильной желудочно-кишечной микрофлоры не менее чем в 2,2 раза, таким образом блокируя механизмы танатогенеза, опосредованные острой кишечной эндотоксемией. Проверка этой гипотезы в ходе дальнейших исследований открывает перспективу новых подходов к патогенетической терапии как острой опиоидной интоксикации, так и теплового удара.

Выводы

1. Перегревание организма потенцирует летальное и наркотическое действие фентанила на крыс. Охлаждение в этих условиях вентральной поверхности туловища – эффективная мера предупреждения гипертермии и снижения летальности, а охлаждение головы малоэффективно.
2. При комнатной температуре воздуха местное охлаждение как головы, так и вентральной поверхности туловища углубляет вызванную фентанилом гипотермию, существенно не влияя на летальность крыс.
3. Полученные данные требуют учета при дальнейшей оценке влияния климатических факторов на переносимость наркотических анальгетиков крупными лабораторными животными и человеком.

Литература / References

1. Acs A, Schmidt J, Németh Z, Fodor I, Farkas A. Elevated temperature increases the susceptibility of *D. magna* to environmental mixtures of carbamazepine, tramadol and citalopram. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology and Pharmacology*. 2025;287:110052. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2024.110052>
2. Gordon CJ, Johnstone AFM, Aydin C. Thermal stress and toxicity. *Comprehensive Physiology*. 2014;4(3):995–1016. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130046>
3. Головкин АИ, Ивницкий ЮЮ, Рейнюк ВЛ, Шефер ТВ. Изменения на нелегальном рынке синтетических опиоидов. *Наркология*. 2024;23(2):54–9. Golovko AI, Ivnitsky JuJu, Rejniuk VL, Schäfer TV. Changes in the illegal synthetic opioids market. *Narcology*. 2024;23(2):54–9 (In Russ.). EDN: SEMZIT
4. Березовская ИВ. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях. *Токсикологический Вестник*. 2010;(5):17–22. Berezovskaya IV. Prediction of drug safety in preclinical toxicological studies. *Toxicological Bulletin*. 2010;(5):17–22 (In Russ.). EDN: TQUNAB
5. Шабалов НП, ред. *Педиатрия*. СПб.: СпецЛит; 2003. Shabalov NP, ed. *Pediatrics*. SPb.: SpecLit; 2003 (In Russ.). EDN: QLFJWL
6. Getsy PM, May WJ, Young AP, Baby SM, Coffee GA, Bates JN, et al. Tropine exacerbates the ventilator depressant actions of fentanyl in freely-moving rats. *Frontiers in Pharmacology*. 2024;24:1405461. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1405461>
7. Wolf ST, Bernard TE, Kenney WL. Heat exposure limits for young unacclimatized males and females at low and high humidity. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 2022;19(7):415–24. <https://doi.org/10.1080/15459624.2022.2076859>
8. Canfield JR, Sprague JE. Influence of carbon side chain length on the in vivo pharmacokinetic and pharmacodynamics characteristics of illicitly manufactured fentanils. *Drug Testing and Analyses*. 2024;16(10):1113–21. <https://doi.org/10.1002/dta.3636>
9. Attah AT, Negrón-Moreno PN, Amigo-Duran M, Zhang L, Kenngott M, Brecht M, et al. Sensory cues, behavior and fur-based drying in the rat wetness response. *Scientific Reports*. 2024;14(1):24550. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74900-9>
10. Yarmolenko PS, Moon EJ, Landon C, Manzoor A, Hochman DW, Viglianti L, et al. Thresholds for thermal damage to normal tissues: an update. *International Journal of Hyperthermia*. 2011;27(4):320–43. <https://doi.org/10.3109/02656736.2010.534527>

11. Puszkei A, Malissin I, Cisternino S, Pallet N, Declèves X, Mégarbane B. Massive tramadol ingestion resulting in fatal injury – a pharmacokinetic study with discussion on the involved mechanisms of toxicity. *Clinical Toxicology*. 2022;60(9):1059–62.
<https://doi.org/10.1080/15563650.2022.2071286>
12. Lee S, Lee SH. Exertional heat stroke with reversible severe cerebral edema. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*. 2021;8(3):242–5.
<https://doi.org/10.15441/ceem.19.085>
13. Alali Z, Eckels SJ. 3D numerical simulations of mixed convective heat transfer and correlation development for a thermal manikin head. *Heliyon*. 2024;10(9):e30161.
14. Wang J, Jiang C, Kang J, Yu S, Bai G. Head-neck local ventilation mode for long-narrow mine working face. *Scientific Reports*. 2024;14(1):19663.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-70739-2>
15. Solis E, Cameron-Burr KT, Shaham Y, Kiyatkin EA. Fentanyl-induced brain hypoxia triggers brain hyperglycemia and biphasic changes in brain temperature. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(4):810–9.
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.181>
16. Zamparelli M, Eaton S, Quant PA, McEwan A, Spitz L, Pierro A. Analgesic doses of fentanyl impair oxidative metabolism of neonatal hepatocytes. *Journal of Pediatric Surgery*. 1999;34(2):260–3.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(99\)90186-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(99)90186-0)
17. Ивницкий ЮЮ, Рейнюк ВЛ, Шефер ТВ, Вакуненко ОА. Острый кишечный эндотоксикоз в медицине экстремальных ситуаций. *Кремлевская Медицина. Клинический Вестник*. 2024;1:81–6.
Ivnitsky JuJu, Rejniuk VL, Schäfer TV, Vakunenkov OA. Acute intestinal endotoxemia in disaster medicine. *Kremlin Medicine Journal*. 2024;1:81–6 (In Russ.).
<https://doi.org/10.48612/cgma/1e9k-uttr-7h6a>
18. Lacy BE, Cangemi DJ. Opioids and the gastrointestinal tract: the role of peripherally active μ -opioid receptor antagonists in modulating intestinal permeability. *American Journal of Gastroenterology*. 2024;119(10):1970–8.
<https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002887>
19. Ott P, Vilstrup H. Cerebral effects of ammonia in liver disease: current hypotheses. *Metabolic Brain Disease*. 2014;29(4):901–11.
<https://doi.org/10.1007/s11011-014-9494-7>
20. Zielinska M, Albrecht J, Popek M. Disregulation of astrocytic glutamine transport in acute hyperammonemic brain edema. *Frontiers in Neuroscience*. 2022;16:875750.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2022.874750>

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; А.И. Головкин – анализ данных о состоянии нелегального рынка опиоидов; Н.В. Лапина – разработка экспериментальной модели теплового стресса; В.Л. Рейнюк – разработка экспериментальной модели передозировки наркотического анальгетика. Все авторы участвовали в обсуждении результатов, подготовке и редактировании рукописи статьи.

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

Головкин Александр Иванович, д-р мед. наук, профессор
<https://orcid.org/0000-0002-2751-3637>
prgolovko@inbox.ru

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

Рейнюк Владимир Леонидович, д-р мед. наук
<https://orcid.org/0000-0002-4472-6546>
email@yandex.ru