

<https://doi.org/10.47183/mes.2026-452>

УДК 615.9



ПОТЕНЦИАЛЬНО ЛЕТАЛЬНАЯ ГИПЕРАММОНИЕМИЯ У КРЫС, ВЫЗЫВАЕМАЯ ФЕНТАНИЛОМ ПРИ ОБЩЕМ ПЕРЕГРЕВАНИИ

Ю.Ю. Ивницкий[✉], О.А. Вакуненко, Е.А. Золотоверхая, А.А. Краснова, А.Р. Абдрахманова, Н.В. Лапина

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

Введение. Избыточный рост кишечной микробиоты, острая дисфункция энтерогематического барьера и обусловленная ими эндотоксемия — неотъемлемые звенья патогенеза критических состояний организма. Ранее мы наблюдали у крыс потенцирование летального действия фентанила тепловым стрессом и возникавшую при этом гипераммонию. Литературные данные позволяют предположить ее кишечное происхождение, но эта гипотеза не проверялась.

Цель. Выявление механизмов гипераммониемии у крыс при действии фентанила и/или теплового стресса.

Материалы и методы. Исследование проведено на беспородных самцах крыс-альбиносов (191–210 г). Животные были разделены на группы: «22 °С» (интактные), «Фентанил + 22 °С» (после введения фентанила оставленные при комнатной температуре), «40 °С» (помещенные на 40 мин в термокамеру при температуре воздуха 40 °С) и «Фентанил + 40 °С» (помещенные на 40 мин в термокамеру после введения фентанила). В первой серии экспериментов изучали влияние фентанила (200 мкг/кг) и/или пребывания при температуре воздуха 40 °С на летальность в течение 40 мин, температуру тела, уровень аммиака, мочевины, креатинина и молочной кислоты в крови. Во второй серии экспериментов — влияние этих воздействий на трансперитонеальный массоперенос аммиака, мочевины и креатинина. В третьей серии экспериментов — влияние воздействий этих же факторов на кишечную проницаемость *in vivo* (по трансперитонеальному переносу введенного в желудок метиленового синего). Раствор фентанила вводили в объеме 4 мл/кг и дозе субстанции 200 мкг/кг в латеральную вену хвоста. Трансперитонеальный массоперенос азотистых метаболитов или метиленового синего рассчитывали по накоплению этих веществ в течение 40 мин в 0,9% растворе хлорида натрия, введенном внутривенно в объеме 30 мл/кг. Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения OriginPro.

Результаты. Изолированное перегревание или действие фентанила были нелетальными, а при их комбинации летальность составляла 44, 33 и 36% в 1, 2 и 3 сериях экспериментов соответственно. Ректальная температура повышалась с 37,2 до 42,2 °С при изолированном и до 43,6 °С — при комбинированном воздействии теплового агента, а при изолированном воздействии фентанила снижалась до 32,8 °С. Масса тела животных снижалась в термокамере на 4,4% без фентанила и на 2,6% — на фоне его введения. Комбинированное перегревание повышало содержание аммиака в крови с 132 ± 16 до 294 ± 24 мкМ. Содержание мочевины в крови при действии фентанила, перегревании или их комбинации было повышено с $3,4 \pm 0,3$ до $5,5 \pm 0,7$, $7,1 \pm 0,4$ и $6,8 \pm 0,3$ мМ соответственно, креатинина — с $38,8 \pm 4,7$ до $60,4 \pm 3,9$ мМ при изолированном и $62,9 \pm 3,5$ мМ — при комбинированном перегревании. Комбинированное перегревание увеличивало трансперитонеальный массоперенос аммиака с 78 ± 6 до 168 ± 22 нмоль/(кг·мин) и представленного в хромоформе метиленового синего — с $83,6 \pm 26,2$ до $167,3 \pm 29,2$ пмоль/(кг·мин). Изолированное или комбинированное перегревание вызывало лактацидемию.

Выводы. Перегревание на фоне действия фентанила вызывало у крыс азотемию, лактацидемию, сверхаддитивно увеличивало летальность, температуру тела, содержание аммиака в крови и его трансперитонеальный массоперенос из кишечника. Основным механизмом потенциально летальной гипераммониемии было повышение интенсивности кишечного аммонийногенеза фентанилом и кишечной проницаемости тепловым стрессом.

Ключевые слова: аммонийногенез; гипераммониемия; гиперпирексия; кишечная проницаемость; лактацидемия; метиленовый синий; температура тела; тепловой стресс; трансперитонеальный массоперенос; фентанил

Для цитирования: Ивницкий Ю.Ю., Вакуненко О.А., Золотоверхая Е.А., Краснова А.А., Абдрахманова А.Р., Лапина Н.В. Потенциально летальная гипераммониемия у крыс, вызываемая фентанилом при общем перегревании. *Экстремальная биомедицина*. 2026. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-452>

Финансирование: исследование выполнено в рамках инициативной НИР ФГБУ «НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России» «Определение эффективных доз фармацевтических субстанций перспективных медикаментозных средств при назальном введении» (шифр: «Термидор»).

Соответствие принципам этики: исследование выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Исследование одобрено на заседании биоэтического комитета Научно-клинического центра токсикологии им. академика С.Н. Голикова ФМБА России (протокол № 1/10-25 от 28.10.2025).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Ивницкий Юрий Юрьевич neugierig@mail.ru

Статья поступила: 26.01.2026 **После доработки:** 16.03.2026 **Принята к публикации:** 20.03.2026 **Online first:** 20.05.2026

POTENTIALLY LETHAL FENTANYL-INDUCED HYPERAMMONEMIA IN HYPERTHERMIC RATS

Jury Ju. Ivnitisky[✉], Olga A. Vakunenkova, Ekaterina A. Zolotoverkhaja, Aleksandra A. Krasnova, Alexandra R. Abdrakhmanova, Nataliya V. Lapina

Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

Introduction. Excessive growth of intestinal microbiota, acute dysfunction of the gut-blood barrier, and the subsequent endotoxemia are integral to the pathogenesis of critical illness. Heat stress was previously shown to potentiate the lethal effect of fentanyl in rats, accompanied by hyperammonemia. While literature suggests its intestinal origin, this hypothesis remains to be tested.

Objective. To identify the mechanisms of hyperammonemia induced by fentanyl and/or heat stress in rats.

Materials and methods. The study was conducted on outbred male albino rats (191–210 g). The animals were divided into the following groups: 22 °C (intact), Fentanyl + 22 °C (kept at room temperature after fentanyl administration), 40 °C (exposure to 40 °C in a thermal chamber for 40 min), and Fentanyl + 40 °C (exposure to 40 °C for 40 min following fentanyl administration). The first series of experiments evaluated the effects of fentanyl (200 µg/kg) and/or heat stress (40 °C) on 40-minute mortality, body temperature, and blood levels of ammonia, urea, creatinine, and lactate. The second series investigated the impact of these factors on the transperitoneal mass transfer of ammonia, urea, and creatinine. In the third series, the effects of the same factors on intestinal permeability were evaluated *in vivo* (based on transperitoneal transfer of intragastrically administered methylene blue). Fentanyl was injected at a dose of 200 µg/kg (4 mL/kg) into the lateral tail vein. Transperitoneal mass transfer of nitrogenous metabolites or methylene blue (MB) was calculated based on their accumulation over 40 min in 0.9% sodium chloride solution (30 mL/kg) administered intraperitoneally. Statistical analysis was performed using OriginPro software.

Results. Heat exposure or fentanyl administration alone was non-lethal, while their combination resulted in mortality rates of 44%, 33%, and 36% in the first, second, and third series of experiments, respectively. In response to heat stress, rectal temperature increased from 37.2 °C to 42.2 °C, reaching 43.6 °C under heat stress combined with fentanyl administration. Conversely, fentanyl alone caused a decrease to 32.8 °C. Animal body weight decreased by 4.4% in the 40 °C group and by 2.6% in the Fentanyl + 40 °C group. The combined effect of heat and fentanyl elevated blood ammonia levels from 132 ± 16 µM to 294 ± 24 µM. Blood urea levels under the influence of fentanyl, hyperthermia, or their combination increased from 3.4 ± 0.3 mM to 5.5 ± 0.7 mM, 7.1 ± 0.4 mM, and 6.8 ± 0.3 mM, respectively; creatinine levels increased from 38.8 ± 4.7 µM to 60.4 ± 3.9 µM under isolated hyperthermia and to 62.9 ± 3.5 µM under combined hyperthermia, respectively. Creatinine levels rose from 38.8 ± 4.7 µM to 60.4 ± 3.9 µM under heat stress alone and to 62.9 ± 3.5 µM under heat stress combined with fentanyl administration. The combined effect of heat and fentanyl increased the transperitoneal mass transfer of ammonia from 78 ± 6 to 168 ± 22 nmol/(kg × min) and that of MB from 83.6 ± 26.2 to 167.3 ± 29.2 pmol/(kg × min). Both heat exposure alone and when combined with fentanyl administration resulted in lactacidemia.

Conclusions. Fentanyl administration followed by heat exposure induced azotemia and lactic acidosis in rats. This combination also caused a synergistic increase in mortality, body temperature, blood ammonia levels, and transperitoneal ammonia transport from the intestine. The primary mechanisms underlying this potentially lethal hyperammonemia include fentanyl-induced enhancement of intestinal ammoniogenesis and heat stress-mediated increase in intestinal permeability.

Keywords: ammoniogenesis; hyperammonemia; hyperpyrexia; intestinal permeability; lactacidemia; methylene blue; body temperature; heat stress; transperitoneal mass transfer; fentanyl

For citation: Ivnitisky Ju.Ju., Vakunenkova O.A., Zolotoverkhaja E.A., Krasnova A.A., Abdrakhmanova A.R., Lapina N.V. Potentially lethal fentanyl-induced hyperammonemia in hyperthermic rats. *Extreme Medicine*. 2026. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-452>

Funding: the study was carried out within an independent research project of the Golikov Research Center of Toxicology, "Determination of effective doses of pharmaceutical substances for promising intranasal medicinal agents" (code: Thermidor).

Compliance with the ethical principles: the study was performed in compliance with the bioethics rules approved by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Purposes. The study was approved at the meeting of the Bioethics Committee of the Golikov Research Center of Toxicology (Minutes No. 1/10-25 dated October 28, 2025).

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

✉ Jury Ju. Ivnitisky neugierig@mail.ru

Received: 26 Jan. 2026 **Revised:** 16 Mar. 2026 **Accepted:** 20 Mar. 2026 **Online first:** 20 May 2026

ВВЕДЕНИЕ

Повреждение организма при экстремальных воздействиях на него наделяет нормальную кишечную микробиоту условно патогенными свойствами, влияющими на исход внешнего воздействия. Ряд продуцируемых ею веществ обладает системной токсичностью. Некоторые из них способны накапливаться в крови в потенциально летальных концентрациях. Избыточный рост кишечной микробиоты, острая дисфункция энтерогематического барьера и обусловленная ими эндотоксемия — неотъемлемые звенья патогенеза критических состояний организма [1]. Аммиак — один из токсичных метаболитов кишечной микробиоты [2]. Ранее мы показали, что потенцирование тепловым стрессом летального действия фентанила на крыс

сопровождается гипераммониемией [3] и предотвращается местным охлаждением живота, но не головы [4]. Можно предположить [5], что в рассматриваемых условиях гипераммониемия — частное проявление острой кишечной эндотоксемии. Идентификация ее механизмов важна для предупреждения негативного влияния теплового стресса на безопасность наркотических анальгетиков.

Цель работы — выявление механизмов гипераммониемии у крыс при действии фентанила и/или теплового стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены с ноября по декабрь 2025 г. на беспородных самцах крыс-альбиносов (191–210 г),

приобретенных в Филиале НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ — ПЛЖ «Рапполово». Выполнено 3 серии экспериментов на трех отдельных выборках животных, каждая из которых была разделена на группы: «22 °С» (интактные животные), «Фентанил + 22 °С» (после введения фентанила оставленные при комнатной температуре), «40 °С» (помещенные на 40 мин в термокамеру при температуре воздуха 40 °С) и «Фентанил + 40 °С» (помещенные на 40 мин в термокамеру после введения фентанила).

В первой серии изучали влияние фентанила и/или теплового стресса на ректальную температуру, массу тела, уровень аммиака, мочевины, креатинина и молочной кислоты в крови, отобранной из *v. cava caudalis*. Схема исследования представлена в таблице 1.

Во второй серии экспериментов, схема которых дана в таблице 2, изучали влияние фентанила и/или теплового стресса на кишечный аммонийногенез, который оценивали оригинальным методом¹ по накоплению аммиака в физиологическом растворе, введенном

Таблица 1. Схема изучения влияния фентанила и/или теплового стресса на ректальную температуру, массу тела, концентрацию аммиака, мочевины, креатинина и молочной кислоты в плазме крови, отобранной из *v. cava caudalis* крыс

Число крыс, доживших до обследования	Воздействие на крыс		Показатели
	Фармакологическое	Микроклиматическое	
9 из 9	Нет	22 °С в течение 40 мин после инъекции	Масса и температура тела, содержание аммиака, мочевины, креатинина и мо- лочной кислоты в плазме крови, ото- бранной из <i>v. cava caudalis</i> через 40 мин после инъекции фентанила
8 из 8	Фентанил		
8 из 8	Нет	40 °С в течение 40 мин после инъекции	
9 из 16	Фентанил		

Таблица составлена авторами по собственным данным

Таблица 2. Схема изучения влияния фентанила и/или теплового стресса на массоперенос аммиака, мочевины и креатинина в брюшинную полость крыс

Число крыс, доживших до обследования	Воздействие на крыс		Показатели
	Фармакологическое	Микроклиматическое	
9 из 9	Нет	22 °С в течение 40 мин после инъекции	Содержание аммиака, мочевины и кре- атинина в физиологическом растворе, введенном внутривентриально и извле- ченном через 40 мин после инъекции фентанила
10 из 10	Фентанил		
8 из 8	Нет	40 °С в течение 40 мин после инъекции	
14 из 21	Фентанил		

Таблица составлена авторами по собственным данным

Таблица 3. Схема изучения влияния фентанила и/или теплового стресса на массоперенос метиленового синего из тонкой кишки в брюшинную полость крыс

Число крыс, доживших до обследования	Воздействие на крыс			Показатели
	Диагностическое	Фармакологи- ческое	Микроклима- тическое	
10 из 10	Введение МС в желудок за 4 ч до фармако- логического и/или микроклиматиче- ского воздействия	Нет	22 °С в течение 40 мин после инъекции	Содержание МС в физиологи- ческом растворе, введенном внутрибрюшинно и извлеченном через 40 мин после инъекции фентанила, через 4 ч 40 мин после внутрижелудочного введения МС
10 из 10		Фентанил		
10 из 10		Нет	40 °С в течение 40 мин после инъекции	
14 из 22		Фентанил		

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: МС — метиленовый синий.

¹ Шефер ТВ. Патогенетические основы медикаментозной коррекции ранних проявлений острого резорбтивного действия ипритов. Развитие концепции эндотоксикоза: дисс... докт. мед. наук. СПб.: 2015.

внутрибрюшинно, и, с целью валидации полученных оценок, азотистых метаболитов, не имеющих кишечного происхождения: мочевины и креатинина.

В третьей серии экспериментов, схема которых отражена в таблице 3, с использованием оригинального метода изучали влияние фентанила и/или теплового стресса на кишечную проницаемость *in vivo*. Критерием кишечной проницаемости был массоперенос ее активного маркера из просвета тонкой кишки в брюшинную полость крыс. Активным маркером служил применяемый в эндоскопических исследованиях [6] витальный краситель метиленовый синий (МС), способный, абсорбируясь в тонкой кишке, но не в желудке, окрашивать кровь и мочу человека после перорального приема [7].

Тепловой стресс моделировали помещением животных в рестрейнерах из перфорированного алюминия на 40 мин в термокамеру BMT Stericell SC 111 ECO емкостью 111 л (Чехия), в которой поддерживали температуру воздуха 40 ± 1 °C, относительную влажность 48% и кратность воздухообмена 45 объемов камеры в час. Согласно ранее полученным данным [4], при аналогичном изолированном воздействии все крысы выживали; первые случаи гибели отмечались лишь через 90 мин. Под рестрейнеры с животными подкладывали фильтровальную бумагу для визуального контроля уринации. Качественно оценивали интенсивность дефекации. Температуру тела измеряли с точностью до 0,1 °C электротермометром с датчиком RET-2 (WPI, КНР), наконечник которого вводили *per rectum* на глубину 3 см; массу тела — с помощью весов ВЛТЭ-310С (ООО «НПП «Госметр», Россия) с точностью до 1 г до и через 40 мин после введения фентанила.

Раствор фентанила 50 мкг/мл (ФГУП «Московский эндокринный завод», серия 571123) вводили животным в объеме 4 мл/кг и дозе субстанции 200 мкг/кг в латеральную вену хвоста. Особи, на 40 мин оставленные после этого в рестрейнерах при комнатной температуре, составляли группу «Фентанил + 22 °C», а помещенные на 40 мин в термокамеру — группу «Фентанил + 40 °C». Не получившие фентанил крысы, оставленные при комнатной температуре, составляли интактную группу («22 °C»), а помещенные в термокамеру — группу «40 °C».

Для забора крови или извлечения из брюшинной полости лаважного раствора не получивших фентанил крыс наркотизировали севораном, фиксировали в дорсальном положении и проводили лапаротомию. Кровь в объеме 2–3 мл отбирали из *v. cava caudalis* на 5 мм краниальнее устьев *vv. hepaticae*; плазму отделяли центрифугированием 10 мин при 3000 об./мин (5400 g) при 6 °C. Определение концентрации аммиака, мочевины, креатинина и молочной кислоты в плазме крови и лаважном растворе проводили на биохимическом анализаторе A-25 («Biosystems», Испания). Аммиак определяли с использованием набора реактивов «Ammonia Ultra» (Sentinel Diagnostics, Италия), мочевины — с помощью набора «Мочевина UV» (BioSystems, Испания), креатинина — по методу Яффе в реакции с пикриновой кислотой, используя набор «Креатинин-Ново-А» (АО «Вектор-Бест», Россия),

а лактат — с применением набора «Лактат-витал» (АО «Витал Девелопмент Корпорэйшн», Россия).

Для измерения трансперитонеального массопереноса азотистых метаболитов в брюшинную полость вводили 0,9% раствор хлорида натрия в объеме 30 мл/кг; через 40 мин крыс лапаротомировали, лаважный раствор извлекали поршневым дозатором, центрифугировали 10 мин при температуре +6 °C при 3000 об./мин (5400 g), определяли в супернатанте аммиак, мочевины и креатинин. Массоперенос этих метаболитов в лаважный раствор (j) (в нмоль или мкмоль на килограмм массы тела в минуту) рассчитывали с использованием уравнения:

$$j = (0,03 \times C) / 40, \quad (1)$$

где 0,03 — объем солевого раствора, введенного в брюшинную полость в расчете на килограмм массы тела, л/кг; C — концентрация метаболита в супернатанте, нмоль или мкмоль; 40 — время между введением и извлечением физиологического раствора, мин.

Для измерения трансперитонеального массопереноса МС животных для освобождения желудка и тонкой кишки от химуса за 18 ч до фармакологического и/или теплового воздействия помещали в клетки с решетчатым дном и лишали доступа к корму при неограниченном доступе к воде. Через 14 ч вводили в желудок 31,25 мМ раствора МС (ч.д.а., «Ленреактив», Россия) в объеме 10 мл/кг, предварительно установив, что в указанных условиях этот раствор начинал окрашивать *contenta caeci* через 4 ч. Через 4 ч после введения МС, перед введением фентанила и/или помещением в термокамеру, крысам вводили внутрибрюшинно физиологический раствор в объеме 30 мл/кг; через 40 мин извлекали его и центрифугировали 15 мин при температуре +6 °C при 6000 об./мин (10 800 g).

В супернатанте определяли МС в окисленной (окрашенной) и восстановленной (бесцветной) формах. Для этого пробу разбавляли водой вдвое и снимали спектр в области 400–800 нм на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 (Япония). Измеряли оптическую плотность в точке максимума в интервале длин волн 600–700 нм, вычитали из нее значение, полученное при $\lambda = 800$ нм; по калибровочному графику определяли концентрацию красителя, представленного в хромоформе. Окисляли краситель, добавляя к 2 мл пробы 100 мкл 30% перекиси водорода и 30 мкл 30% соляной кислоты, выдерживали 15 мин и регистрировали спектр, как указано выше. Рассчитывали концентрацию МС в хромо- и лейкоформах. Его массоперенос в брюшинную полость рассчитывали в соответствии с уравнением (1) и выражали в пикомолях на килограмм массы тела в минуту.

Статистический анализ проведен с использованием программного обеспечения OriginPro. Результаты представили 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 межгрупповое сравнение средних величин выполняли с помощью теста честной значимой разницы Тьюки. Критический уровень значимости α приняли равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После введения фентанила у крыс наблюдали опистотонус и кратковременное апноэ с последующим редким поверхностным дыханием. При изолированном воздействии фентанила или теплового стресса летальность отсутствовала; при их совместном действии она составила 44, 33 и 36% в первой, второй и третьей сериях экспериментов соответственно.

В первой серии исходное значение ректальной температуры выживших крыс составило $37,2 \pm 0,1$ °C ($n = 34$). Через 40 мин после введения фентанила у особей, оставленных при 22 °C, она была снижена до $32,8 \pm 0,3$ °C ($n = 8$). Пребывание в термокамере без введения фентанила повышало ректальную температуру крыс до $42,2 \pm 0,5$ °C ($n = 8$). Повышение температуры тела в группе «Фентанил + 40 °C» до $43,6 \pm 0,2$ °C ($n = 9$) превышало ее повышение в группе «40 °C» и алгебраическую сумму ее изменений в группах «Фентанил + 22 °C» и «40 °C» (рис. 1А).

В течение 40 мин после введения фентанила масса тела оставленных при 22 °C крыс имела тенденцию к снижению с 209 ± 5 до 206 ± 5 г. Пребывание в термокамере без введения фентанила снижало массу тела с 200 ± 4 до 191 ± 4 г, а на фоне введения фентанила — с 197 ± 4 до 191 ± 5 г. Изменения массы тела представлены на рисунке 1Б. При изолированном перегревании отмечались более активные, в сравнении с наблюдавшимися в интактной группе, уринаяция и дефекация, а при перегревании на фоне действия фентанила — их полное прекращение.

При лапаротомии из брюшинной полости крыс, получивших фентанил, исходил гнилостный запах, более выраженный на фоне их перегрева. Во всех опытных группах наблюдали азотемию, наибольшую при комбинации воздействий. Содержание аммиака в крови было значимо повышено в 2,23 раза лишь при перегревании на фоне воздействия фентанила (рис. 2А). Содержание мочевины при действии фентанила, перегревании или их комбинации было повышено на 62, 109 и 100% соответственно (рис. 2Б), а содержание креатинина — лишь при изолированном или совместном

с действием фентанила перегревании — на 56 и 62% соответственно (рис. 2В). Перегревание повышало уровень лактата в крови на 84%, а на фоне действия фентанила — на 39% (рис. 2Г).

У интактных крыс средняя концентрация аммиака в лаважном растворе, извлеченном из брюшинной полости, составила 103 ± 8 мкМ ($n = 9$). Пребывание в термокамере существенно не влияло на этот показатель, а после изолированного воздействия фентанила наблюдали тенденцию к его удвоению. При комбинированном воздействии концентрация аммиака в лаважном растворе возросла в 2,17 раза в сравнении с таковой у интактных животных, достигнув 223 ± 29 мкМ ($n = 14$). Изменения трансперитонеального массопереноса аммиака, представленные на рисунке 3А, были пропорциональны изменениям его концентрации в лаважном растворе.

Концентрация мочевины в лаважном растворе составила $5,2 \pm 0,4$, $4,8 \pm 0,5$, $5,0 \pm 0,5$ и $5,2 \pm 0,5$ мМ в группах животных «22 °C», «Фентанил + 22 °C», «40 °C», «Фентанил + 40 °C» соответственно. Межгрупповые различия массопереноса мочевины в брюшинную полость (рис. 3Б) были несущественными. Концентрация креатинина в лаважном растворе животных указанных групп составила $17,2 \pm 1,6$, $13,9 \pm 1,6$, $18,9 \pm 2,7$ и $18,8 \pm 0,5$ мкМ соответственно и, равно как и его массоперенос в брюшинную полость (рис. 3В), не имела существенных межгрупповых различий.

Через 4 ч 40 мин после введения в желудок МС он прокрашивал стенку тонкой кишки у всех крыс. При изолированном воздействии фентанила или перегревании ее цвет был близок к таковому в интактной группе, но у подвергшихся совместному воздействию этих агентов (особенно у животных, павших во время пребывания в термокамере) оказывался более насыщенным (рис. 4).

Представленный в хромоформе краситель накапливался во введенном внутрибрюшинно физиологическом растворе в концентрации 110 ± 17 нМ ($n = 10$) у интактных животных, 100 ± 19 нМ ($n = 10$) — после введения фентанила, 210 ± 20 нМ ($n = 10$) — после теплового воздействия и 220 ± 25 нМ ($n = 14$) — у подвергшихся

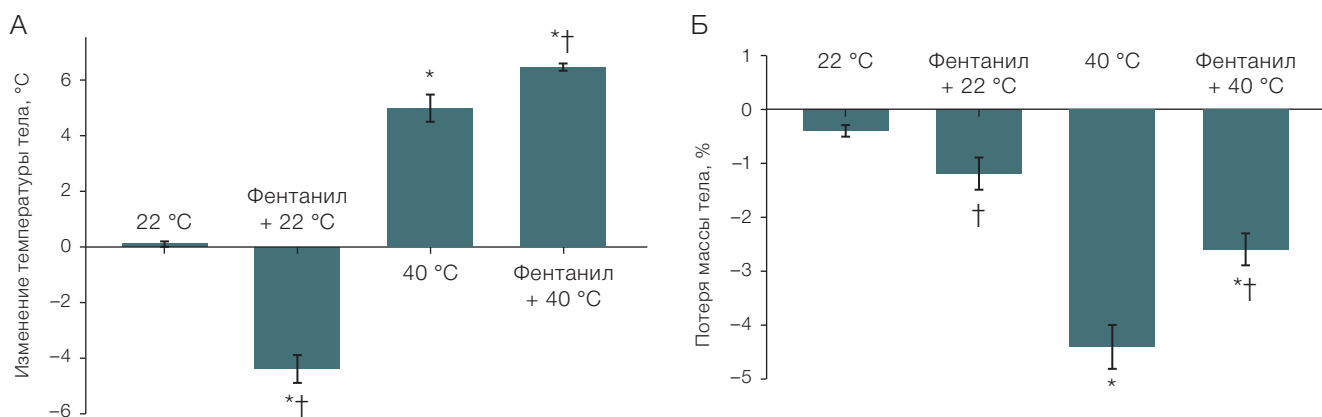


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Изменение ректальной температуры (А) и массы тела крыс (Б) после введения фентанила и/или сорокаминутного пребывания при температуре воздуха 22 или 40 °C: * — статистически значимое различие ($p < 0,05$) с группой «22 °C» (интактные животные); † — с группой «40 °C» (помещенные на 40 мин в термокамеру при температуре воздуха 40 °C)

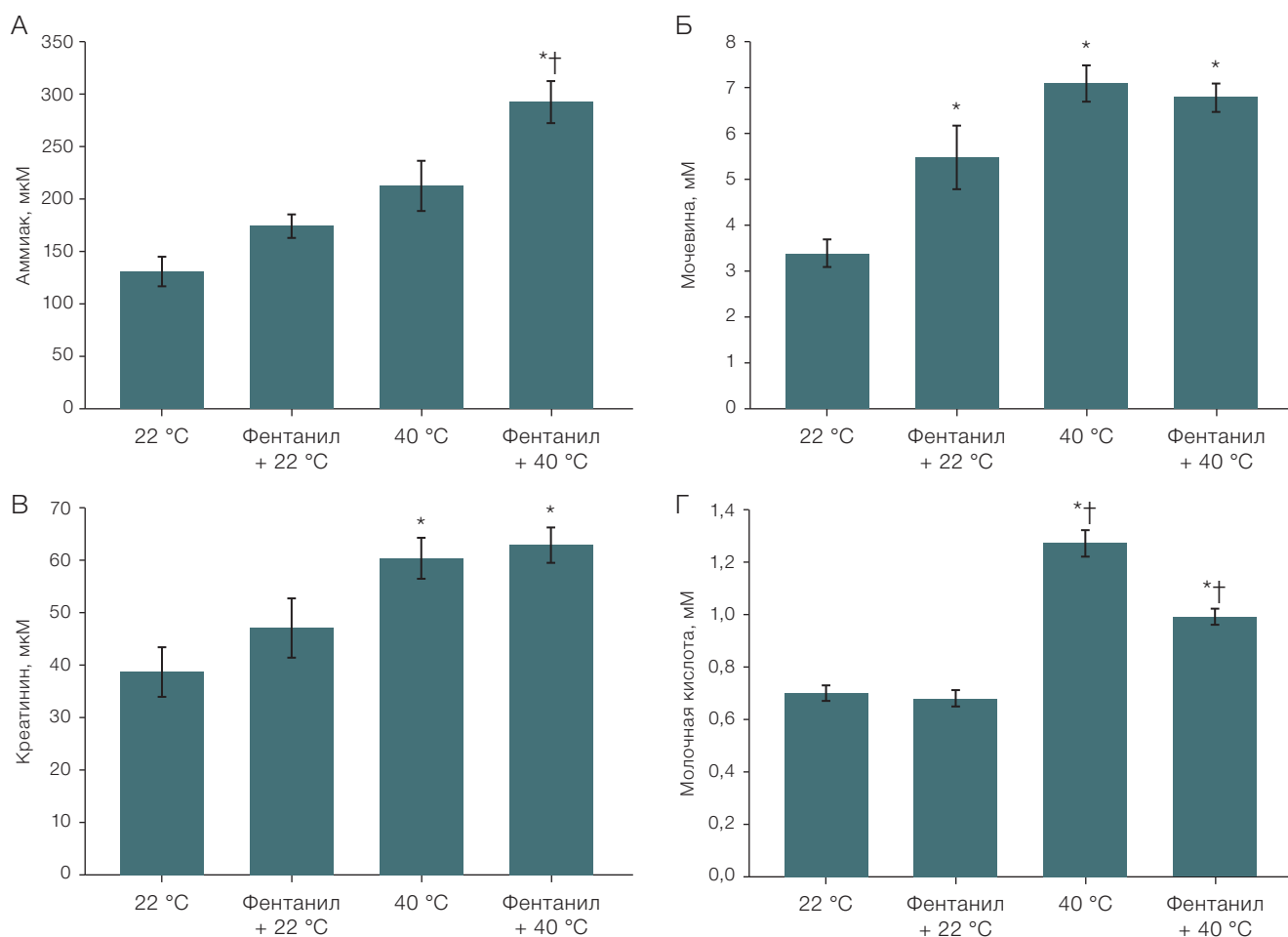


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Концентрации аммиака (А), мочевины (Б), креатинина (В) и молочной кислоты (Г) в плазме крови крыс после введения фентанила и/или сорокаминутного пребывания при температуре воздуха 22 или 40 °С: * — статистически значимое различие ($p < 0,05$) с группой «22 °С» (интактные животные); † — с группой «Фентанил + 22 °С» (после введения фентанила оставленные при комнатной температуре)

комбинированному воздействию агентов; в последнем случае различие с интактной группой было значимо. Концентрация лейкоформы метиленового синего составляла 770 ± 13 , 720 ± 110 , 920 ± 140 и 980 ± 134 нМ соответственно; эти межгрупповые различия были представлены в виде тенденции. Изменения массопереноса МС в брюшинную полость были пропорциональны указанным значениям концентрации красителя (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

На долю кишечной микробиоты приходится не менее $\frac{2}{3}$ аммиака, продуцируемого в организме [8]. Местом его образования из мочевины, диффундирующей в просвет желудочно-кишечного тракта, аминокислот и нуклеотидов пищи, является кишечный химус, а из поступающего с кровью глутамина — энтероциты. На пути из химуса в кровь аммиак преодолевает муцин, эпителий слизистой оболочки и эндотелий лежащих в подслизистом слое гемо- и лимфокапилляров бассейна *v. porta*, составляющие первую линию

кишечного барьера — энтерогематический барьер. Часть аммиака, избегая абсорбции в подслизистом слое, преодолевает вторую линию кишечного барьера — дубликатуру мезотелия брюшины — и проникает в лимфокапилляры бассейна *ductus thoracicus* или гемокапилляры бассейна *v. cava inferior*. Этому процессу — трансперитонеальному массопереносу аммиака — способствует отсутствие в толстой кишке сплошного продольного мышечного слоя, который сконцентрирован в узких *taeniae coli* и не является существенным диффузионным препятствием. Аммиак, участвующий в этом процессе, не подвергается пре-системному метаболизму в печени, что определяет его опасность. Блокирование трансперитонеального массопереноса аммиака — один из механизмов действия перитонеальных диализа и лаважа, применяемых для лечения почечной недостаточности [9].

В настоящей работе феномен трансперитонеального переноса использован для выявления изменений продукции аммиака кишечником и кишечной проницаемости. Диффузия аммиака в раствор, помещенный в брюшинную полость в качестве «ловушки», шла

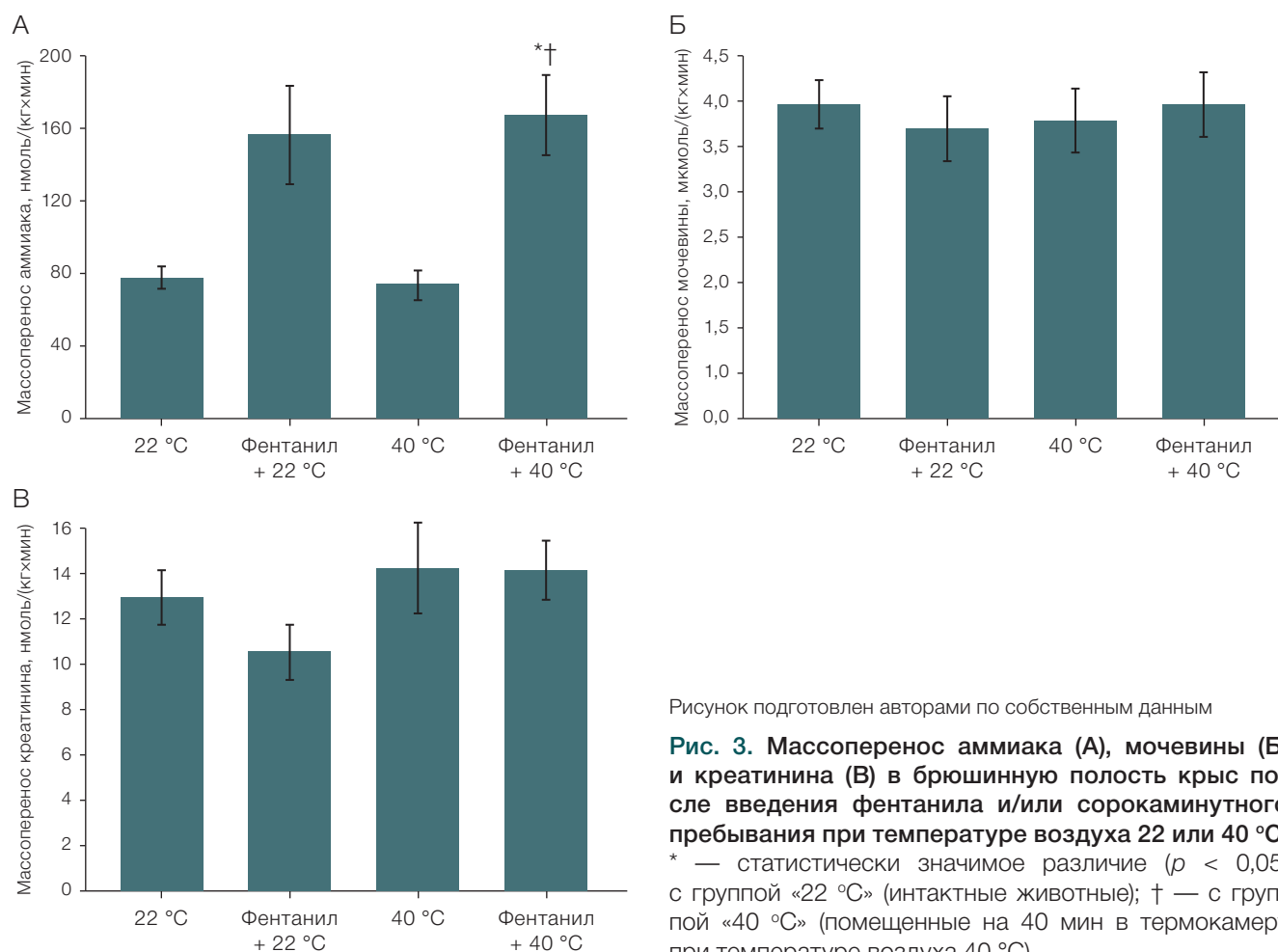


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Массоперенос аммиака (А), мочевины (Б) и креатинина (В) в брюшинную полость крыс после введения фентанила и/или сорокаминутного пребывания при температуре воздуха 22 или 40 °C: * — статистически значимое различие ($p < 0,05$) с группой «22 °C» (интактные животные); † — с группой «40 °C» (помещенные на 40 мин в термокамеру при температуре воздуха 40 °C)

по градиенту концентрации его нейтральной формы NH_3 в соответствии с уравнением первого закона Фика для биомембран² (2):

$$J = P \times (C_i - C_o), \quad (2)$$

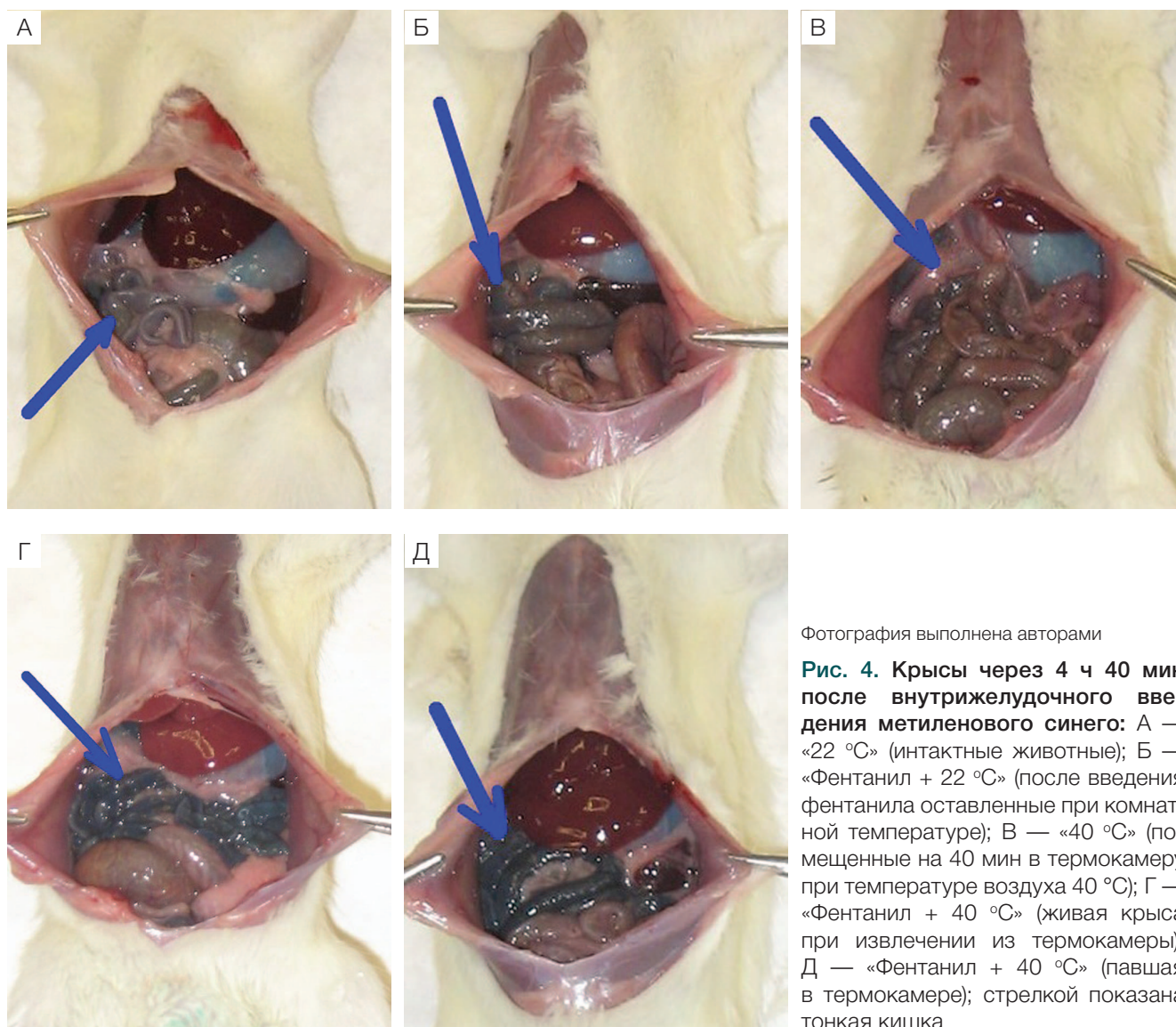
где J — плотность массопереноса вещества, моль $\times$ $\text{м}^{-2} \times \text{с}^{-1}$; P — коэффициент диффузионной проницаемости биомембраны, $\text{м} \times \text{с}^{-1}$; C_i и C_o — значения концентрации вещества с внутренней и наружной стороны мембраны соответственно, моль $\times \text{м}^{-3}$.

Как видно, массоперенос аммиака в брюшинную полость прямо пропорционален абсолютной величине множителей $(C_i - C_o)$ и P . Коэффициент проницаемости P характеризует функциональное состояние кишечного барьера. Значение множителя $(C_i - C_o)$ лимитировано химусной концентрацией аммиака C_i , поскольку его начальная концентрация в лаважном растворе C_o равна нулю. Значение C_i прямо пропорционально интенсивности кишечного аммонийногенеза, поэтому с увеличением последней растет и плотность массопереноса аммиака в лаважный раствор j , рассчитываемая в соответствии с уравнением (1). Таким образом, интенсификация накопления аммиака в лаважном растворе у животных группы «Фентанил + 40 °C» могла отражать как интенсификацию кишечного аммонийногенеза, так и повышение проницаемости кишечника.

Гипотетически аммиак мог диффундировать в лаважный раствор не только из кишечного химуса, но и из крови. Однако содержание аммиака в химусе тонкой и толстой кишок крыс составляет 15,4 и 44,7 ммоль/л соответственно [10], на 2–3 порядка превышая конечные значения его концентрации в лаважном растворе: 99–223 мкМ. При содержании аммиака в крови 132–294 мкМ она не могла конкурировать с химусом в качестве источника аммиака для лаважного раствора. Перегревание организма на фоне действия фентанила не изменяло содержание в лаважном растворе мочевины и креатинина, несмотря на их накопление в крови, но ускоряло накопление аммиака. С учетом высокого содержания аммиака в кишечном химусе при отсутствии в нем мочевины изменение интенсивности накопления аммиака в лаважном растворе *in vivo* было специфичным показателем изменения интенсивности трансперитонеального переноса аммиака из кишечника.

При использовании МС в качестве маркера кишечной проницаемости переменной величиной в уравнении (2) был лишь множитель P , поскольку начальное значение $(C_i - C_o)$ задавалось одинаковой для всех животных исходной концентрацией заполнявшего тонкую кишку раствора МС: 31 мМ. При нулевом начальном и не превышавшем 1,2 мкМ конечном значениях суммарной концентрации окисленной и восстановленной

² Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб.: ООО «Издательство Фолиант»; 2004.



Фотография выполнена авторами

Рис. 4. Крысы через 4 ч 40 мин после внутрижелудочного введения метиленового синего: А — «22 °С» (интактные животные); Б — «Фентанил + 22 °С» (после введения фентанила оставленные при комнатной температуре); В — «40 °С» (помещенные на 40 мин в термокамеру при температуре воздуха 40 °С); Г — «Фентанил + 40 °С» (живая крыса при извлечении из термокамеры); Д — «Фентанил + 40 °С» (павшая в термокамере); стрелкой показана тонкая кишка

форм красителя в лаважном растворе его диффузия шла в направлении последнего со скоростью, лимитируемой проницаемостью эпителия тонкой кишки.

В окрашенной окисленной форме, которой МС был представлен в исходном растворе, он диффундировал из химуса преимущественно парацеллюлярно, т.е. между энтероцитами. В бесцветной форме, в которую краситель восстанавливается в функционирующих митохондриях [11], он диффундировал в брюшинную полость лишь из жизнеспособных клеток, т.е. трансцеллюлярно. Как следует из полученных данных, изолированное или комбинированное воздействие сопровождалось тенденцией к интенсификации парацеллюлярной диффузии красителя из тонкой кишки; эффект комбинированного воздействия был значим и близок к аддитивному. На повышение парацеллюлярной проницаемости тонкой кишки указывает и усиление ее прокрашивания у животных, после введения фентанила подвергшихся тепловому стрессу. Этот результат соответствует литературным данным об увеличении преимущественно парацеллюлярной кишечной проницаемости при перегревании организма [12] и отражает утрату части энтероцитов и/или нарушение

контактов между ними при гиперпирексии. Поэтому интенсификация накопления МС в лаважном растворе у животных группы «Фентанил + 40 °С» была валидным показателем увеличения тонкокишечной проницаемости. Такое изменение может способствовать поступлению из химуса в кровь и лимфу не только МС, но и метаболитов кишечной микробиоты, в частности аммиака.

На фоне действия фентанила гиперпирексия у помещенных в термокамеру крыс усугублялась и превышала 43 °С — порог термического повреждения биотканей [13]. Механизмы этого феномена могли включать в себя нарушение терморегуляции как фентанилом, так и факторами острой кишечной эндотоксемии, в частности эндотоксином [1]. Кишечная проницаемость при тепловом стрессе на фоне действия фентанила могла повышаться в результате прямого термического повреждения кишечника [13] и его гипоксии [14]. Последняя могла возникать в результате терморегуляторного перераспределения крови в пользу тепловой «оболочки» тела и/или секвестрации крови в капиллярах висцеральной зоны. Как показали результаты применения МС в качестве активного

маркера кишечной проницаемости, без гиперпирексии она существенно не изменялась. Поэтому повышение кишечной проницаемости при комбинированном воздействии на крыс фентанила и повышенной температуры воздуха определялось преимущественно температурным фактором.

В отличие от содержания МС, содержание аммиака в кишечном химусе было подвержено изменениям. Это обусловлено эффектами опиоидов, способствующими росту кишечной микрофлоры: опосредованной активацией Toll-подобных рецепторов накоплением жидкости в просвете кишечника [15] и нарушением его пропульсивной функции [16]. Тормозить моторику кишечника способна и гиперпирексия [17]. Поэтому интенсификация трансперитонеального массопереноса аммиака была обусловлена увеличением как проницаемости кишечника, так и массы и/или метаболической активности его микробиоты. Индикатором второго из этих эффектов был гнилостный запах, отмечавшийся при лапаротомии крыс, получивших фентанил. Ввиду отсутствия у животных, использовавшихся в первой серии экспериментов, лаважного раствора в брюшинной полости, поступавший в нее из кишечника аммиак сорбировался париетальной брюшиной и поступал в общий кровоток. Прирост, в сравнении с интактной группой, содержания аммиака в плазме крови крыс из группы «Фентанил + 40 °С» составлял 162 мкМ, что превышало сумму приростов его содержания в группах «Фентанил + 22 °С» (44 мкМ) и «40 °С» (82 мкМ) и указывало на потенцирование гиперпирексией гипераммониемического действия фентанила.

Гипотетически гипераммониемия при тепловом стрессе на фоне действия фентанила была обусловлена не только интенсификацией поступления аммиака из кишечника в кровь, но и гемоконцентрацией, на которую указывало снижение массы тела, преимущественно в результате потери воды во время пребывания в термокамере. Однако этому противоречит тот факт, что повышение уровня аммиака в крови было наибольшим в группе «Фентанил + 40 °С», в то время как потеря массы тела — в группе «40 °С». Потеря крысами группы «Фентанил + 40 °С» воды была незначительной: с мочой и калом — ввиду прекращения урикации и дефекации, с потом — ввиду наличия у крыс потовых желез лишь на стопах [18], а с выдыхаемым воздухом — в связи с угнетением дыхания фентанилом. Потеря кровью и лимфой, составляющих 0,1 массы тела, воды, масса которой соответствовала потере 2,6% массы тела, повышала бы концентрацию метаболитов в крови на 26%, в то время как в действительности содержание в ней аммиака, мочевины и креатинина повышалось на 123, 100 и 62% соответственно. С учетом обезвоживания, помимо крови и лимфы, тканевой жидкости, масса которой вдвое больше, вклад гемоконцентрации в формирование азотемии был незначительным.

Гипераммониемия при перегревании организма на фоне действия фентанила не была обусловлена и нарушением аммиак-обезвреживающей функции печени: повышение содержания в крови мочевины и аммиака было сопоставимым (в 2,0 и 2,2 раза соответственно), равно как и отношение

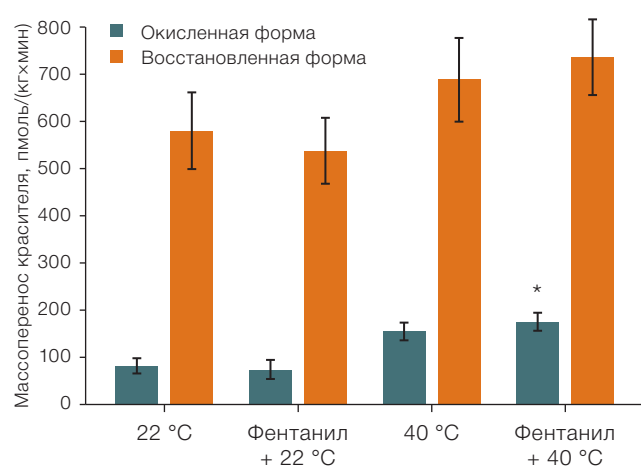


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 5. Массоперенос метиленового синего в брюшинную полость крыс после его введения в желудок и через 4 ч после внутривенного введения фентанила с последующим сорокаминутным пребыванием при температуре воздуха 22 или 40 °С: * — статистически значимое различие ($p < 0,05$) с группами «22 °С» (интактные животные) и «Фентанил + 22 °С» (после введения фентанила оставленные при комнатной температуре)

концентраций мочевины и аммиака в плазме крови интактных и экспонированных крыс: 25,8 и 23,1 соответственно. Кратность повышения уровня аммиака в крови была равна кратности увеличения его трансперитонеального массопереноса, что противоречит и альтернативной гипотезе об ацидоз-ассоциированном аммонийногенезе в почках как основном механизме гипераммониемии. Дисфункция почек могла проявляться не гипераммониемией, а снижением экскреции креатинина с мочой, обусловившим его накопление в крови; косвенно эту гипотезу подкрепляет прекращение урикации у крыс группы «Фентанил + 40 °С». Интенсификация кишечного аммонийногенеза и повышение кишечной проницаемости были основными механизмами гипераммониемии при тепловом стрессе на фоне острой интоксикации фентанилом.

Взаимосвязь гипераммониемии и летальности у крыс может быть проанализирована с использованием данных о такой взаимосвязи у человека при заболеваниях печени. Концентрация аммиака в плазме крови крыс группы «Фентанил + 40 °С» на уровне 294 мкМ характерна для людей с печеночной энцефалопатией IV степени [19]. Однако у интактных животных концентрация аммиака составила 132 мкМ, в то время как ее значения у клинически здоровых людей варьируют от 23 мкМ [19] до 100 мкМ [20]. Как видно, коэффициент экстраполяции с человека на крыс, использованных в настоящей работе, лежит в интервале 1,3–5,7, поэтому уровень 294 мкМ биоэквивалентен 52–226 мкМ для человека. Этот интервал включает в себя значения, характерные как для нелетальной печеночной энцефалопатии I–III степени, так и для потенциально летальной

печеночной энцефалопатии IV степени у человека [19]. Метаболический ацидоз, проявлявшийся лактацидемией, увеличивает цитотоксичность аммиака [21]. Это обусловлено более глубоким падением pH цитоплазмы, чем плазмы крови [22], что увеличивает гистогематический градиент концентрации аммиака в высокопенетрантной форме NH_3 и скорость его сорбции клетками [1]. Поэтому вклад гипераммониемии в тяжесть поражения был больше, чем можно ожидать без учета лактацидемии, и способствовал летальному исходу экзогенной интоксикации.

При перегревании организма на фоне действия фентанила возникали предпосылки к интенсификации синтеза и поступления в системный кровоток не только аммиака, но и неопределенного числа иных токсичных веществ кишечного генеза: аминов, фенолов, гетероциклов, эндотоксина (суммы липополисахаридов клеточной стенки грамотрицательных бактерий) и экзотоксинов (белков и пептидов, выделяемых живыми бактериями). Накопление в крови этих веществ, равно как наблюдавшиеся в настоящей работе гипераммониемия, азотемия и лактацидемия — звенья

патогенеза шока [23], частным случаем которого могло быть критическое состояние организма, возникавшее при перегревании на фоне действия фентанила. Проверка данной гипотезы — задача дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. Воздействие фентанила при повышенной температуре воздуха вызывало потенциально летальную гипераммониемию, азотемию, лактацидемию, сверхаддитивно повышало температуру тела, летальность и содержание аммиака в крови крыс.

2. Воздействие фентанила при повышенной температуре воздуха сверхаддитивно увеличивало трансперитонеальный массоперенос аммиака из кишечника крыс.

3. Повышение интенсивности кишечного аммонигенеза фентанилом и проницаемости кишечника тепловым стрессом были основными механизмами гипераммониемии у крыс при комбинированном воздействии фентанила и повышенной температуры воздуха.

Литература / References

- 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, Vakunenkova OA. Acute intestinal endotoxemia in disaster medicine. *Kremlin Medicine. Journal of Research and Practice*. 2024;1:81–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.48612/cgma/1e9k-uttr-7h6a>
- Vargas-Beltran AM, Mialma-Omana SJ, Vivanco-Tellez DO. Targeting gut microbiota in liver disease: a pharmacological approach for hepatic encephalopathy and beyond. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology Therapy*. 2025;16(4):110272. <https://doi.org/10.4292/wjgpt.v16.i4.110271>
- Ивницкий ЮЮ, Демидова ЕО, Вакуненко ОА, Золотоверхая ЕА, Головкин АИ. Механизмы потенцирования тепловым стрессом летального действия фентанила на крыс. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2026;28(2):297–305. Ivnitsky JuJu, Demydova EO, Vakunenkova OA, Zolotoverkhaya EA, Golovko AI. Mechanisms of heat stress potentiation of fentanyl lethality in rats. *Extreme Medicine*. 2026;28(2):297–305 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2025-377>
- Ивницкий ЮЮ, Вакуненко ОА, Головкин АИ, Лапина НВ, Рейнюк ВЛ. Влияние общего перегрева и местного охлаждения на переносимость фентанила крысами. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(4):475–82. Ivnitsky JuJu, Vakunenkova OA, Golovko AI, Lapina NV, Rejniuk VL. Effect of general hyperthermia and local cooling on fentanyl tolerance in rats. *Extreme Medicine*. 2025;27(4):475–82 (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2025-311>
- Ивницкий ЮЮ, Шефер ТВ, Рейнюк ВЛ, Вакуненко ОА. Вторичная дисфункция энтерогематического барьера как триггер осложнений острых экзогенных отравлений. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2022;108(7):807–35. Ivnitsky JuJu, Schäfer TV, Rejniuk VL, Vakunenkova OA. Secondary Gut Barrier Dysfunction in the Pathogenesis of Complications of Acute Poisonings. *Russian Journal of Physiology*. 2022;108(7):807–35 (In Russ.). EDN: [KFPJSM](https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000001129)
- Пирогов СС, Соколов ВВ, Каприн АД, Волченко НН, Карпова ЕС, Павлов ПВ и др. Эндоцитоскопия — новый метод эндоскопического исследования: основы и алгоритм выполнения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;116(4):12–21. Pirogov SS, Sokolov VV, Kaprin AD, Volchenko NN, Karpova ES, Pavlov PV, et al. Endocytoscopy — novel endoscopic diagnostic approach: principles and procedure. *Clinical Gastroenterology*. 2015;116(4):12–21 (In Russ.). EDN: [TXVAVE](https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000001129)
- Зали Г. Учебник клинических методов исследования для студентов и практических врачей. Пер. с нем. 4-е изд. СПб.: Практическая Медицина; 1909. Sahli H. *Textbook of clinical research methods for students and practicing physicians*. Translated from German. 4th ed. St. Petersburg: Practical Medicine; 1909 (In Russ.).
- Fürst P. Proteine. Im: *Ernährungsmedizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1995.
- Cadore-Guzzo E, Baptise T, Shah A. Back to the future: a review of peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2026;35(1):74–9. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000001129>
- Kim KI, Lee WS, Benevenga NJ. Feeding diets containing high levels of milk products or cellulose decrease urease activity and ammonia production in rat intestine. *The Journal of Nutrition*. 1998;128(7):1186–91. <https://doi.org/10.1093/jn/128.7.1186>
- Klosowski EM, de Souza BT, Mito MS, Constantin RP, Mantovanelli GC, Mewes JM, et al. The photodynamic and direct actions of methylene blue on mitochondrial energy metabolism: a balance of the useful and harmful effects of this photosensitizer. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020;153:34–53. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.04.015>

12. Beiter T, Erz G, Würden A, Niess A. Impact of moderate environmental heat stress during running exercise on circulating markers of gastrointestinal integrity in endurance athletes. *Physiological Reports*. 2025;13(7):e70305. <https://doi.org/10.14814/phy2.70305>
13. Yarmolenko PS, Moon EJ, London 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>
14. Chen S, Shen C, Zeng X, Sun L, Luo F, Wan R, et al. Energy metabolism and the intestinal barrier: implications for understanding and managing intestinal diseases. *Frontiers in Microbiology*. 2025;16:1515364. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1515364>
15. Lacy BE, Cangemi DJ. Opioids and the gastrointestinal tract: the role of peripherally active μ -opioid receptor antagonists in modulating intestinal permeability. *The American Journal of Gastroenterology*. 2024;119(10):1970–8. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002887>
16. Mawe GM, Sanders KM, Camilleri M. Overview of the enteric nervous system. *Seminars in Neurology*. 2023;43(4):495–505. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1771466>
17. Liu J, Tao L, Liu X, Yao H, Yu S, Wang Q, et al. GI symptoms and fever increase the risk of severe illness and death in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(2):442–4. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321751>
18. 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. *Scientific Reports*. 2024;14:24550. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74900-9>
19. Erminelli D, Mangini C, Gapeni D, Zarantonello L, Montagnese S. Plasma ammonia levels over the course of a hospitalization for overt hepatic encephalopathy. *Liver International*. 2025;45(11):e70365. <https://doi.org/10.1111/liv.70365>
20. Cooper AJ, Ploom F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiological Reviews*. 1987;67(2):440–519. <https://doi.org/10.1152/physrev.1987.67.2.440>
21. Zhao L, Cui C, Liu Q, Sun J, He K, Adam AA, et al. Combined exposure to hypoxia and ammonia aggravated biological effects on glucose metabolism, oxidative stress, inflammation and apoptosis in largemouth bass (*Micropterus salmoides*). *Aquatic Toxicology*. 2020;224:105514. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2020.105514>
22. Gores GJ, Nieminen AL, Wray BE, Herman B, Lemasters JJ. Intracellular pH during “chemical hypoxia” in cultured rat hepatocytes. *The Journal of Clinical Investigation*. 1989;83(2):386–96. <https://doi.org/10.1172/jci113896>
23. Съадугаев ДШ, Дубикайтис ПА, Барсукова ИМ, Махновский АИ. Современный взгляд на патологическую физиологию желудочно-кишечного тракта у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой (обзор литературы). *Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе*. 2021;2(3):61–9. Sadulaev DSh, Dubikaitis PA, Barsukova IM, Makhnovsky AI. Modern view on pathological physiology of gastrointestinal tract in victims with severe combined trauma (literature review). *The Journal of Emergency Surgery of I.I. Dzhanelidze*. 2021;2(3):61–9 (In Russ.). EDN: QOREJA

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: Ю.Ю. Ивницкий — замысел, разработка плана исследования, семантика, трактовка данных, написание черновика и утверждение окончательного варианта рукописи; О.А. Вакуненко — руководство экспериментальной частью работы; Е.А. Золотоверхая — биохимические исследования; А.А. Краснова — работы с использованием витального красителя; А.А. Абдрахманова — моделирование теплового стресса; Н.В. Лапина — работы с фентанилом. Все авторы участвовали в обсуждении результатов, подготовке и редактировании рукописи, все авторы согласовали окончательный вариант рукописи.

Об авторах:

Ивницкий Юрий Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1057-5356>
 Вакуненко Ольга Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9665-9866>
 Золотоверхая Екатерина Андреевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9708-2596>
 Краснова Александра Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1666-2161>
 Абдрахманова Александра Ринатовна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6399-4041>
 Лапина Наталья Вадимовна, канд. мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3418-1095>