

<https://doi.org/10.47183/mes.2026-489>

УДК 615.9



ПАРАДОКСАЛЬНОСТЬ ВЛИЯНИЯ ФЕНТАНИЛА НА ТЕМПЕРАТУРУ ТЕЛА, ГЕМОГРАММУ И КРОВООБРАЩЕНИЕ КРЫС ПРИ ПЕРЕГРЕВАНИИ

Ю.Ю. Ивницкий[✉], М.А. Рожко, О.Н. Гайкова, Л.Г. Кубарская, А.Р. Абдрахманова, О.А. Вакуненко, В.Л. Рейнюк

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

Введение. Ранее мы наблюдали потенцирование общим перегреванием летального действия фентанила на крыс. Однако связь этого феномена с показателями витальных функций организма неясна.

Цель. Выявление особенностей влияния фентанила на температуру тела, клеточный состав крови и кровообращение у крыс в условиях теплового стресса.

Материалы и методы. Исследование проведено на беспородных самцах крыс-альбиносов (191–210 г). Выполнено 2 серии экспериментов на двух отдельных выборках животных, каждая из которых была разделена 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 в термокамеру после введения фентанила). В первой серии экспериментов изучали влияние фентанила (200 мкг/кг) и/или пребывания крыс при температуре воздуха 40 °С на летальность в течение 40 мин, температуру тела, гемограмму, электрокардиограмму и артериальное давление. Во второй серии — влияние фентанила и/или теплового стресса на массу, влагосодержание и гистологические показатели кровенаполнения почек. Тепловой стресс моделировали помещением перфорированных рестрейнеров с животными на 40 мин в термокамеру. Раствор фентанила вводили в объеме 4 мл/кг и дозе субстанции 200 мкг/кг в латеральную вену хвоста. Статистический анализ провели с использованием программного обеспечения OriginPro.

Результаты. Изолированные воздействия были нелетальными, а при их комбинации летальность составила 50% в первой и 38% во второй сериях экспериментов. После введения фентанила выявлены следующие значимые ($p < 0,05$) различия с группами сравнения. Ректальная температура снижалась на 5,6 °С при 22 °С и повышалась на 5,7 °С при 40 °С. При 22 °С фентанил снижал частоту сердечных сокращений у крыс на 48%, а при 40 °С повышал ее на 25%. При 22 °С фентанил удлинял интервал RR на 90%, а при 40 °С сокращал на 23%. У павших в термокамере крыс относительная влажная масса почки была повышена на 27% и относительная сухая масса — на 20%. При 40 °С, но не при 22 °С, фентанил снижал содержание в крови лейкоцитов на 47% и тромбоцитов на 33%, повышал кровенаполнение коры почек, активировал юкстамедуллярный шунт и внутрисосудистый гемолиз.

Выводы. Впервые установлено, что при тепловом стрессе влияние фентанила на температуру тела, вегетативный баланс и функции автоматизма сердца противоположны его эффектам при тепловом комфорте. Вызываемые фентанилом изменения гемограммы, артериального давления и кровенаполнения почек при 22 и 40 °С различны по амплитуде. Такие эффекты фентанила при перегревании являются ранними проявлениями экзотоксического шока.

Ключевые слова: гиперпирексия; крысы; лейкоцитопения; симпатикотония; синусовая тахикардия; тепловой стресс; тромбоцитопения; фентанил; шок

Для цитирования: Ивницкий Ю.Ю., Рожко М.А., Гайкова О.Н., Кубарская Л.Г., Абдрахманова А.Р., Вакуненко О.А., Рейнюк В.Л. Парадоксальность влияния фентанила на температуру тела, гемограмму и кровообращение крыс при перегревании. *Экстремальная биомедицина*. 2026. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-489>

Финансирование: исследование выполнено в рамках инициативной НИР ФГБУ НКЦТ им. акад. 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 ФГБУ НКЦТ им. акад. С.Н. Голикова ФМБА России (протокол № 1/10-25 от 28.10.2025).

Потенциальный конфликт интересов: В.Л. Рейнюк — член редакционной коллегии журнала «Экстремальная биомедицина». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Ивницкий Юрий Юрьевич neugierig@mail.ru

Статья поступила: 17.03.2026 **После доработки:** 05.05.2026 **Принята к публикации:** 12.05.2026 **Online first:** 16.07.2026

PARADOXICAL EFFECT OF FENTANYL ON BODY TEMPERATURE, HEMOGRAM, AND CIRCULATION IN RATS UNDER HYPERTHERMIA

Jury Ju. Ivnitsky[✉], Mikhayl A. Rozhko, Olga N. Gajkova, Larisa G. Kubarskaya, Alexandra R. Abdrakhmanova, Olga A. Vakunenkova, Vladymir L. Reiniuk

Golikov Research Center of Toxicology, St. Petersburg, Russia

Introduction. We previously observed that general hyperthermia potentiates the lethal effect of fentanyl in rats. However, the relationship of this phenomenon to indices of vital functions of the organism remains unclear.

Objective. To identify the specific effects of fentanyl on body temperature, blood cell composition, and circulation in rats under heat stress conditions.

© Ю.Ю. Ивницкий, М.А. Рожко, О.Н. Гайкова, Л.Г. Кубарская, А.Р. Абдрахманова, О.А. Вакуненко, В.Л. Рейнюк, 2026

Materials and methods. The study was conducted on outbred male albino rats (191–210 g). Two series of experiments were performed on two separate animal samples, each of which was divided into the following groups: “22 °C” (intact), “Fentanyl + 22 °C” (kept at room temperature after fentanyl administration), “40 °C” (placed in a thermal chamber at 40 °C air temperature for 40 min), and “Fentanyl + 40 °C” (placed in the thermal chamber after fentanyl administration). In the first series of experiments, the effect of fentanyl (200 µg/kg) and/or exposure of rats to 40 °C air temperature on mortality over 40 min, body temperature, hemogram parameters, electrocardiogram (ECG), and blood pressure (BP) was studied. In the second series, the effect of fentanyl and/or heat stress on kidney weight, water content, and histological parameters of renal blood filling was studied. Heat stress was modeled by placing perforated restrainers with animals in a thermal chamber for 40 min. Fentanyl solution was administered at a volume of 4 mL/kg and a substance dose of 200 µg/kg into the *v. caudalis lateralis*. Statistical analysis was performed using OriginPro software.

Results. Isolated exposures were non-lethal, whereas their combination resulted in a mortality rate of 50% in the first series and 38% in the second series of experiments. After fentanyl administration, the following significant ($p < 0.05$) differences compared to the control groups were observed. Rectal temperature decreased by 5.6 °C at 22 °C but increased by 5.7 °C at 40 °C. At 22 °C, fentanyl decreased the heart rate of rats by 48%, whereas at 40 °C it increased heart rate by 25%. At 22 °C, fentanyl prolonged the RR interval by 90%, while at 40 °C it shortened the RR interval by 23%. In rats that died in the thermal chamber, the relative wet weight of the kidney was increased by 27% and the relative dry weight by 20%. At 40 °C, but not at 22 °C, fentanyl reduced blood leukocyte count by 47% and platelet count by 33%, increased renal cortical blood filling, activated the juxtamedullary shunt, and induced intravascular hemolysis.

Conclusions. For the first time, it has been established that under heat stress, the effects of fentanyl on body temperature, autonomic balance, and cardiac automaticity are opposite to those observed under thermal comfort. The fentanyl-induced changes in hemogram parameters, BP, and renal blood filling at 22 °C and 40 °C differ in magnitude. These fentanyl effects under hyperthermia represent early manifestations of exotoxic shock.

Keywords: hyperthermia; rats; leukopenia; sympathicotonia; sinus tachycardia; heat stress; thrombocytopenia; fentanyl; shock

For citation: Ivnitsky Ju.Ju., Rozhko M.A., Gajkova O.N., Kubarskaya L.G., Abdrakhmanova A.R., Vakunenkova O.A., Rejniuk V.L. Paradoxical effect of fentanyl on body temperature, hemogram, and circulation in rats under hyperthermia. *Extreme Medicine*. 2026. <https://doi.org/10.47183/mes.2026-489>

Funding: the study was carried out within the framework of the self-initiated research project of the Golikov Research Center of Toxicology, “Determination of effective doses of pharmaceutical substances of promising medicinal agents upon intranasal administration” (code: “Thermidor”).

Compliance with the ethical principles: the study was performed in compliance with the bioethical rules approved by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other purposes. The study was approved at a meeting of the Bioethics Committee of the Golikov Research Center of Toxicology (minutes No. 1/10-25 dated 28.10.2025).

Potential conflict of interest: Vladymir L. Reiniuk is a member of the Editorial Board of the journal *Extreme Medicine*. The other authors declare no conflict of interest.

✉ Jury Ju. Ivnitsky neugierig@mail.ru

Received: 17 Mar. 2026 **Revised:** 4 May 2026 **Accepted:** 12 May 2026 **Online first:** 16 July 2026

ВВЕДЕНИЕ

Как следует из ранее полученных данных [1–3], исходы воздействия фентанила на организм критически зависят от микроклиматических условий, что требует учета при мониторинге витальных функций и проведении реанимационных мероприятий. Актуальность этой задачи обусловлена возможностью введения опиоидов раненым при оказании первой и медицинской помощи в условиях жаркого климата и при действии иных факторов, способствующих перегреванию организма: высокой влажности воздуха, пребывания в изолирующих средствах защиты кожи, иммерсионной гипертермии.

Цель работы — выявление особенностей влияния фентанила на температуру тела, клеточный состав крови и кровообращение у крыс в условиях теплового стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с января по февраль 2026 г. на беспородных самцах крыс-альбиносов (191–210 г), приобретенных в филиале НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ — ПЛЖ «Рапполово». При работе с животными соблюдали «Правила лабораторной практики»¹. Рацион состоял из стандартного корма для крыс и питьевой воды *ad libitum*. Выполнено 2 серии

экспериментов на двух отдельных выборках животных, каждая из которых была разделена на группы: «22 °C» (интактные), «Фентанил + 22 °C» (после введения фентанила оставленные при комнатной температуре), «40 °C» (помещенные на 40 мин в термокамеру при температуре воздуха 40 °C) и «Фентанил + 40 °C» (помещенные в термокамеру после введения фентанила).

В первой серии изучали влияние фентанила и/или теплового стресса на температуру тела, гемограмму и общую гемодинамику: регистрировали ректальную температуру, электрокардиограмму (ЭКГ) и артериальное давление (АД). Схема исследования представлена в таблице 1.

Во второй серии экспериментов, схема которых дана в таблице 2, изучали влияние фентанила и/или теплового стресса на показатели регионарной гемодинамики: относительную массу, влажностное содержание и гистологические показатели кровенаполнения почек.

Тепловой стресс моделировали помещением перфорированных рестрейнеров с животными 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 в час. При таком воздействии первые случаи гибели, согласно ранее полученным данным [1], отмечались не ранее чем через 90 мин пребывания в термокамере.

¹ Приказ Минздравсоцразвития России № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении Правил лабораторной практики».

Таблица 1. Схема изучения влияния фентанила и/или теплового стресса на температуру тела, гемограмму, электрокардиограмму и артериальное давление крыс

Число крыс, доживших до обследования	Воздействие на крыс		Показатели
	Фармакологическое	Микроклиматическое	
8 из 8	Нет	22 °С в течение 40 мин после инъекции	Ректальная температура, электрокардиографические показатели через 40 мин; артериальное давление, гемограмма через 47 мин после инъекции фентанила
8 из 8	Фентанил		
8 из 8	Нет	40 °С в течение 40 мин после инъекции	
16 из 32	Фентанил		

Таблица составлена авторами по собственным данным

Таблица 2. Схема изучения влияния фентанила и/или теплового стресса на относительную массу, влагосодержание и гистологические показатели кровенаполнения почек крыс

Число крыс, доживших до обследования	Воздействие на крыс		Показатели
	Фармакологическое	Микроклиматическое	
9 из 9	Нет	22 °С в течение 40 мин после инъекции	Относительная масса, влагосодержание почек, гистологические признаки их полнокровия через 40 мин после инъекции фентанила
8 из 8	Фентанил		
8 из 8	Нет	40 °С в течение 40 мин после инъекции	
10 из 16	Фентанил		

Таблица составлена авторами по собственным данным

Раствор фентанила 50 мкг/мл (ФГУП «Московский эндокринный завод», серия 571123) вводили в объеме 4 мл/кг и дозе субстанции 200 мкг/кг в *v. caudalis lateralis*. Особи, на 40 мин оставленные после этого при комнатной температуре, составляли группу «Фентанил + 22 °С», а помещенные на 40 мин в термокамеру — группу «Фентанил + 40 °С». Не получившие фентанил крысы, оставленные при комнатной температуре, формировали группу «22 °С», а помещенные в термокамеру — «40 °С». Через 40 мин после введения фентанила и/или помещения в термокамеру измеряли ректальную температуру с точностью до 0,1 °С электротермометром с датчиком RET-2 (WPI, КНР), наконечник которого вводили в *rectum* на глубину 3 см, массу тела — с точностью до 1 г до и через 40 мин после введения фентанила.

Регистрация ЭКГ у животного, свободно размещенного на столе, проведена в течение 2 мин на ветеринарном электрокардиографе «Полиспектр 8/В» (ООО «Нейрософт», Россия). Электроды (стерильные атравматические иглы) вводили подкожно у основания конечностей. О функции автоматизма сердца судили по частоте сердечных сокращений (ЧСС), длине и variability интервалов RR; об атриовентрикулярной проводимости — по длине сегмента PQ; о внутрижелудочковой проводимости — по длине интервала QT и форме зубца R; о силе сокращений предсердий и желудочков — по амплитуде зубцов Q и R. После записи ЭКГ крысу переносили на 5 мин в ящик емкостью 20 л, продуваемый воздухом, подогретым до 45 °С. По окон-

чании прогревания животное помещали в рестрейнер, накладывали на основание хвоста пневматическую манжету и определяли при комнатной температуре АД в *a. ventrali caudae* методом Короткова в интервале значений 35–200 мм рт. ст. с помощью восьмиканального монитора NIBP-6 (Columbus Instruments, США). Перечисленные манипуляции с животными всех групп выполняли единообразно. В предварительных экспериментах установлено, что ЧСС, АД и амплитуда зубцов ЭКГ у интактных крыс соответствовали референсным значениям [4]: ЧСС 370–580 уд/мин; систолическое АД 86–123 мм рт. ст.; зубец P 0–0,2 мВ; зубец R 0,3–0,8 мВ. Длины сегмента PQ (37 мс) и интервала QT (40 мс) были на 7 и 35% меньше этих значений (40 и 62 мс соответственно), что могло провоцироваться подкожным введением электродов. Суммарная продолжительность записи ЭКГ, прогревания и измерения АД составляла 7 мин. Для каждого животного рассчитывали коэффициент вариации интервала RR (KB, %):

$$KB = 100 s / M, \quad (1)$$

где s — стандартное отклонение, мс; M — среднее арифметическое, мс.

Для оценки соотношения тонусов симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы применяли вегетативный индекс Кердо (ВИК):

$$ВИК = 101 - ДАД / ЧСС, \quad (2)$$

где ДАД — диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.; ЧСС — частота сердечных сокращений, уд/мин.

Повышение ВИК в сравнении с его значением в группе интактных животных указывает на симпатикотонию, а снижение — на ваготонию. У интактных крыс значение этого показателя находится в интервале 100,79–100,81, а при геморрагическом шоке достигает 100,92 [5].

По измерении АД в пробирки, содержавшие ЭДТА, отбирали 0,5 мл крови из *v. profunda linguae*. Гематокрит, содержание гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, абсолютное и относительное содержание в крови лейкоцитов, значения среднего объема эритроцитов и тромбоцитов определяли с помощью гематологического анализатора Advia 2120i фирмы Siemens (Германия).

Изменения кровотока в почках оценивали по показателям их полнокровия: относительной массе и влажностного содержания, а также по данным гистологического исследования. Для этого животных, включая павших во время пребывания в термокамере, лапаротомировали (не получивших фентанил — после наркотизации севораном). Правую почку извлекали и взвешивали до и после высушивания при 105 °C до постоянной массы. Левую почку выживших крыс фиксировали в 10% растворе формалина, обезжизняли спиртовыми растворами восходящей концентрации, заливали парафином и готовили срезы толщиной 4 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали с помощью светового микроскопа 3DHISTECH Pannoramic MIDI (ООО «Карл Цейсс», Германия) при увеличении $\times 400$.

Статистический анализ провели с применением 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 посредством статистического метода дисперсионного анализа ANOVA. В случаях значимости полученных моделей межгрупповое сравнение средних величин выполняли с помощью теста Тьюки. Критический уровень значимости α приняли равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изолированном воздействии фентанила или теплового фактора летальность отсутствовала, а после введения фентанила составила за 40 мин пребывания в термокамере 50% в первой и 38% во второй сериях экспериментов. У животных, после получения фентанила оставленных при комнатной температуре, наблюдали гипотермию, а у находившихся в термокамере — гиперпирексию, более выраженную на фоне действия фентанила (табл. 3).

Влияние фентанила на клеточный состав крови зависело от микроклиматических условий пребывания крыс в последующие 40 мин. У животных, после введения фентанила помещенных в термокамеру, общее содержание лейкоцитов, число лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов было на 47% ниже, а содержание моноцитов — на 37% ниже, чем у помещенных в термокамеру без введения фентанила; у особей, оставленных при комнатной температуре, фентанил не вызывал существенных изменений этих показателей. У крыс, после введения фентанила помещенных в термокамеру, содержание тромбоцитов в крови было на 33% ниже, чем у находившихся в ней без введения фентанила; у оставленных при комнатной температуре после введения фентанила оно имело тенденцию к повышению. Изолированное воздействие теплового фактора сопровождалось снижением содержания лейкоцитов на 29% при тенденции к увеличению содержания тромбоцитов в крови (рис. 1). Содержание гемоглобина в крови составляло в среднем 160, 166, 167 и 160 г/л, содержание эритроцитов — 7,14, 7,41, 7,65 и 7,39 тыс. в 1 мкл, гематокрит — 41, 45, 43 и 44% в группах «22 °C», «Фентанил + 22 °C», «40 °C» и «Фентанил + 40 °C» соответственно; межгрупповые различия этих показателей были представлены в виде тенденции.

У животных всех групп ритм сердца был синусовым. Через 7 мин после извлечения из термокамеры не получивших фентанил крыс показатели автоматизма и проводимости сердца существенно не различались с таковыми в интактной группе. Направленность и/или амплитуда влияния фентанила на эти показатели зависели от микроклиматических условий в течение 40 мин после его введения. При комнатной

Таблица 3. Ректальная температура крыс после введения фентанила и/или сорокаминутного пребывания при температуре воздуха 22 или 40 °C

Группа	Температура, °C		Изменение температуры, °C
	Исходная	Через 40 мин	
«22 °C» ($n=8$)	37,4 $\pm$ 0,1	38,9 $\pm$ 0,1	+1,5 $\pm$ 0,2
«Фентанил + 22 °C» ($n=8$)	37,5 $\pm$ 0,1	31,9 $\pm$ 0,2*	-5,6 $\pm$ 0,3*
«40 °C» ($n=8$)	37,2 $\pm$ 0,1	41,4 $\pm$ 0,1**	+4,2 $\pm$ 0,2**
«Фентанил + 40 °C» ($n=16$)	37,4 $\pm$ 0,1	43,1 $\pm$ 0,1**■	+5,7 $\pm$ 0,1**■

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$); статистически значимое различие с группами: * — «22 °C»; ♦ — «Фентанил + 22 °C»; ■ — «40 °C», $p < 0,05$.

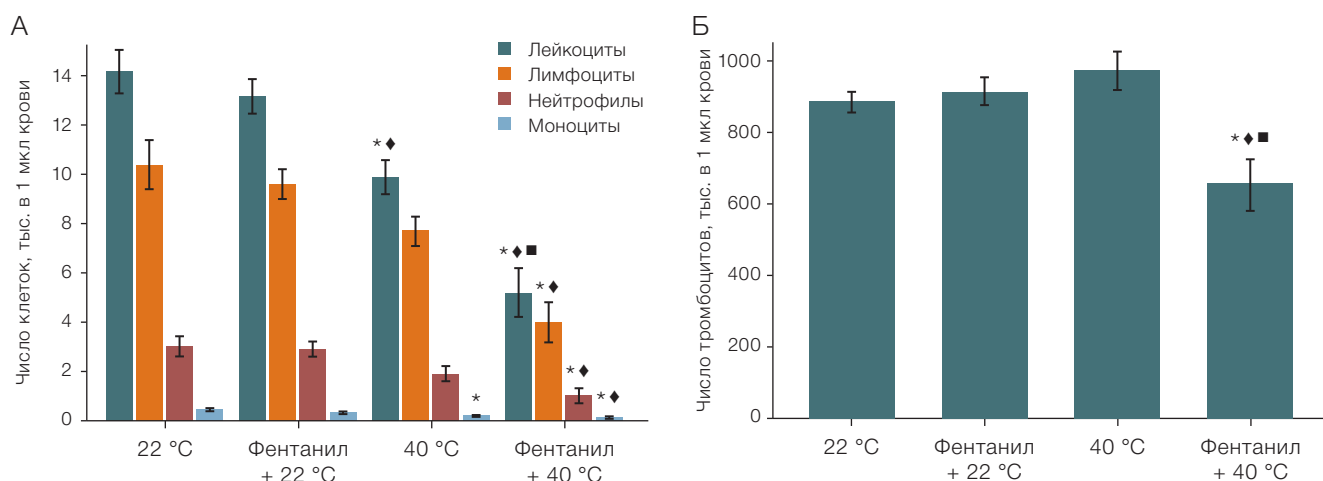


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 1. Содержание лейкоцитов (А) и тромбоцитов (Б) в венозной крови крыс после введения фентанила и/или сорокаминутного пребывания при температуре воздуха 22 или 40 °C: данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$); статистически значимое различие с группами: * — «22 °C»; ♦ — «Фентанил + 22 °C»; ■ — «40 °C», $p < 0,05$

температуре фентанил снижал ЧСС на 48%, а при 40 °C повышал ее на 25% (рис. 2А). При 22 °C фентанил удлинял сегмент PQ на 49%, а при 40 °C проявлял тенденцию к его укорочению (рис. 2Б). При 22 °C и введении фентанила у животных увеличивался интервал RR в среднем в 1,9 раза (рис. 2В, Г); коэффициент вариации их значений, в остальных группах не превышавший 10%, достигал 92%. При 40 °C и введении фентанила у животных сокращалась длительность интервала RR на 23%, а ритм сердца оставался регулярным (рис. 2Д, Е). У животных при 22 °C и введении фентанила увеличивалось среднегрупповое значение амплитуды зубца R на 39% ($0,38 \pm 0,02$ против $0,28 \pm 0,02$ мВ, $p < 0,05$), а при 40 °C отмечена тенденция к ее снижению.

У крыс, не получивших фентанил, пребывание в термокамере повышало систолическое, диастолическое и пульсовое АД. После введения фентанила у всех животных, оставленных при комнатной температуре, значения АД были ниже порога чувствительности измерительного прибора. В группе «Фентанил + 40 °C» у большинства особей АД было ниже 35 мм рт. ст.; у остальных систолическое АД было

на 57%, а диастолическое — на 60% ниже, чем у интактных животных (табл. 4).

Вегетативный индекс Кердо (ВИК) составил $100,79 \pm 0,02$ у интактных крыс, $100,74 \pm 0,02$ — у подвергшихся изолированному действию теплового фактора и $100,93 \pm 0,03$ — действию фентанила при перегревании (различие последней группы с первыми двумя значимо, $p < 0,05$). При изолированном воздействии фентанила расчету ВИК препятствовала невозможность измерения ДАД.

Изолированное воздействие на крыс теплового фактора мало влияло на массу или влагосодержание почек, а изолированное воздействие фентанила повышало их влагосодержание на 3%. В условиях перегрева фентанил повышал влагосодержание почек у крыс, извлеченных из термокамеры живыми, на 3%. У павших в термокамере животных вызванный фентанилом прирост относительной влажной массы правой почки составил 27% и относительной сухой массы органа — 20% при тенденции к увеличению его влагосодержания (рис. 3).

У всех крыс на гистологических препаратах коры почек были хорошо заметны структурные элементы

Таблица 4. Артериальное давление у крыс после введения фентанила и/или сорокаминутного пребывания при температуре воздуха 22 или 40 °C

Группа	Артериальное давление, мм. рт. ст.		
	Систолическое	Диастолическое	Пульсовое
22 °C ($n = 8$)	117 ± 2	96 ± 4	21 ± 2
Фентанил ($n = 8$)	$<35^*$	$<35^*$	—
40 °C ($n = 8$)	$153 \pm 3^{**}$	$119 \pm 5^{**}$	$34 \pm 3^*$
Фентанил + 40 °C ($n = 4^{\Delta}$)	$50 \pm 9^{*■}$	38 ± 1	12 ± 8

Таблица составлена авторами по собственным данным

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего $M \pm m$; статистически значимое различие ($p < 0,05$) с группами: * — «22 °C»; ♦ — «Фентанил + 22 °C»; ■ — «40 °C»; ▲ — у остальных 12 из 16 крыс АД ниже 35 мм рт. ст.

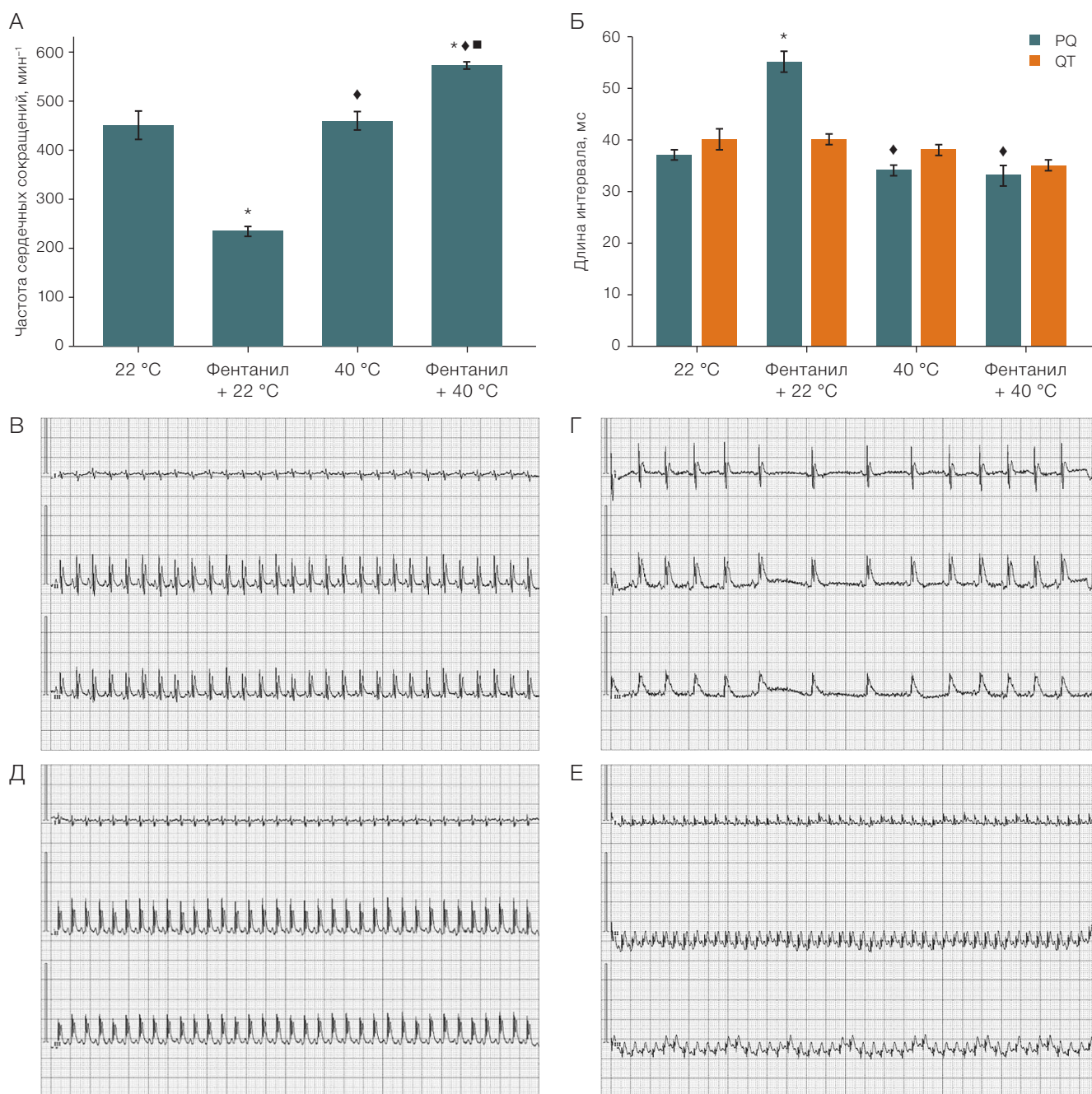


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 2. Частота сердечных сокращений (А), длина сегмента PQ и интервала QT (Б) у крыс после введения фентанила и/или сорокаминутного пребывания при температуре воздуха 22 или 40 °C; образцы ЭКГ крыс из групп «22 °C» (В), «Фентанил + 22 °C» (Г), «40 °C» (Д) и «Фентанил + 40 °C» (Е): данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$); статистически значимое различие с: * — «22 °C»; ♦ — «Фентанил + 22 °C»; ■ — «40 °C», $p < 0,05$

нефрона: клубочки, проксимальные и дистальные канальцы. У intactных (рис. 4А) и подвергнутых изолированному перегреванию особей кровенаполнение коры почек существенно не различалось. После введения фентанила оно было повышенным (рис. 4Б), а в артериях свободно лежали неповрежденные эритроциты (рис. 4Б, фрагмент). После комбинированного воздействия фентанила и теплового фактора кровенаполнение коры почек было повышено более значительно (рис. 4В); артерии юкстамедуллярной зоны

были растянуты (рис. 4Г) и переполнены эритроцитами, не имевшими четких границ (рис. 4Г, фрагмент).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящей работы, а также данные литературных источников [6] о влиянии опиоидов на температуру тела, клеточный состав крови, гемодинамику и вегетативный баланс, обобщенные в таблице 5, свидетельствуют о парадоксальности токсикодинамики

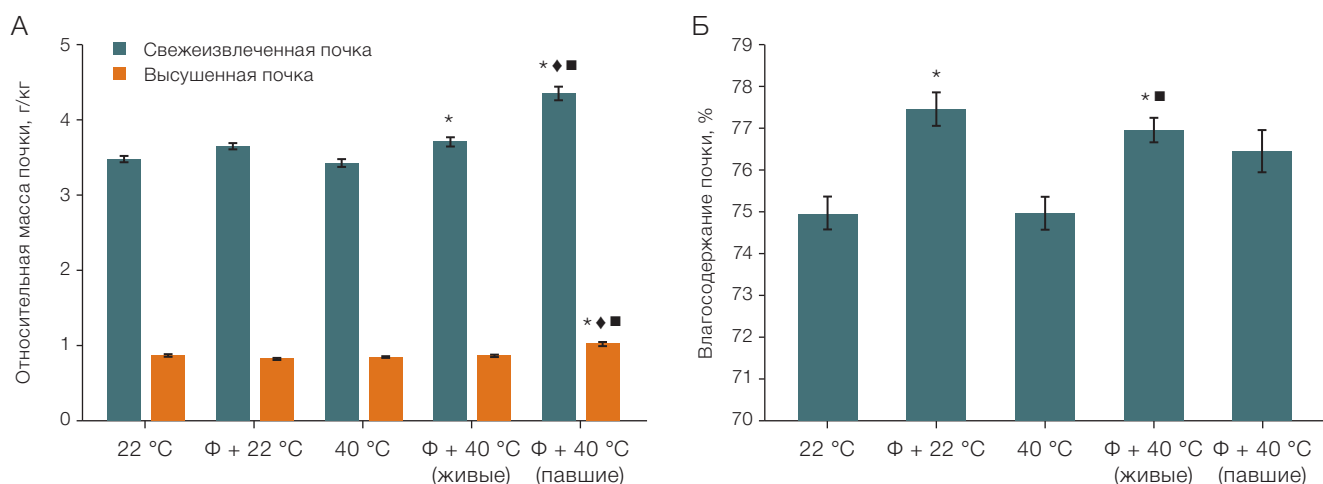


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 3. Относительная влажная масса, относительная сухая масса (А) и влагосодержание (Б) правой почки крыс после введения фентанила и/или сорокаминутного пребывания при температуре воздуха 22 или 40 °C: Ф — фентанил; данные представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$); статистически значимое ($p < 0,05$) различие с группами: * — «22 °C»; ♦ — «Фентанил + 22 °C»; ■ — «40 °C»

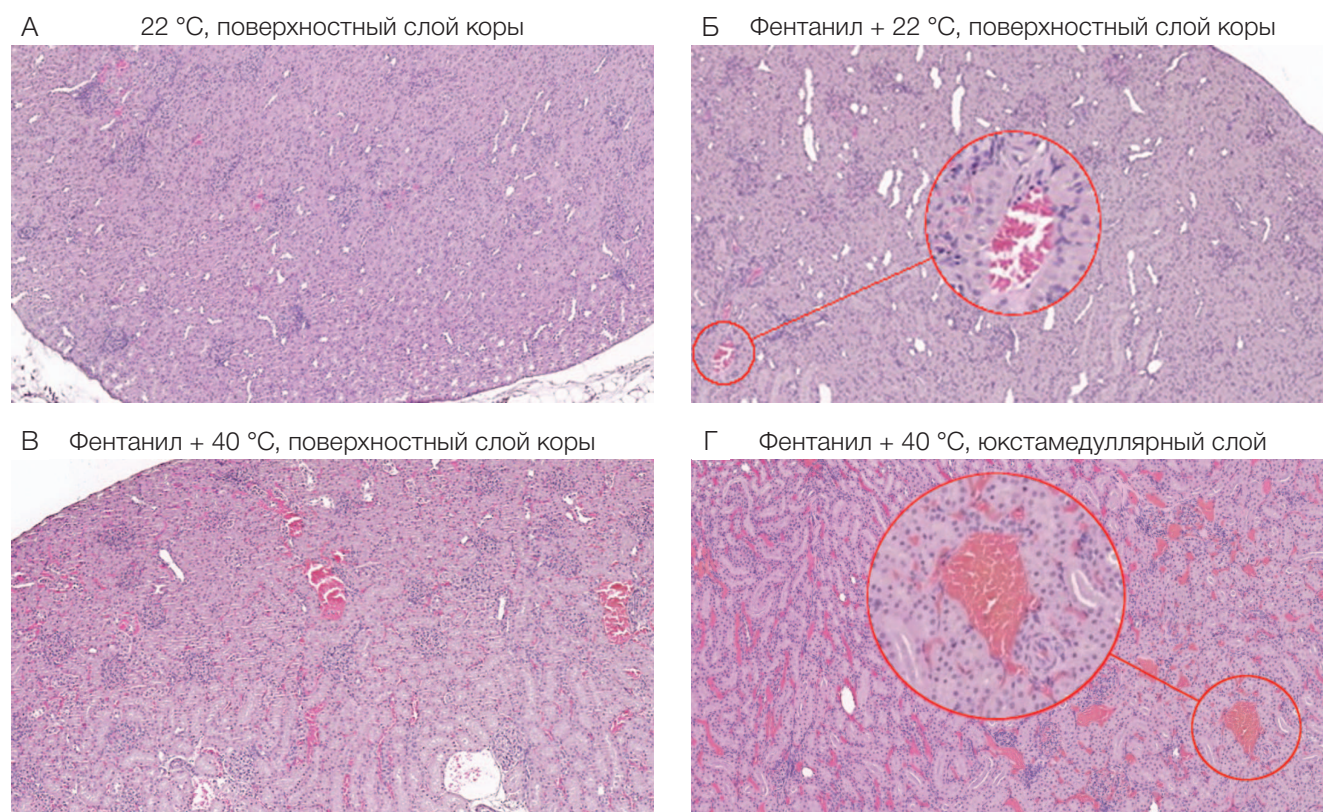


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным

Рис. 4. Левая почка крысы: А — группа «22 °C» (кровенаполнение коры почек нормальное); Б — группа «Фентанил + 22 °C» (кровенаполнение коры почек повышенное, в артериях свободно лежат эритроциты (фрагмент)); В — группа «Фентанил + 40 °C» (кровенаполнение коры почек значительно повышенное); Г — группа «Фентанил + 40 °C» (в юкстамедуллярной зоне растянутые сосуды заполнены эритроцитами без четких границ (фрагмент)). Окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$

фентанила в условиях теплового стресса. На температуру тела, автоматизм сердца и соотношение тонусов симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы фентанил в сравниваемых микроклиматических условиях влиял разнонаправленно,

а вызванные им изменения гемограммы, проводимости сердца, артериального давления и кровенаполнения почек при комнатной и повышенной температуре воздуха различались по амплитуде. Описание соответствующих эффектов опиоидов в условиях теплового

Таблица 5. Данные о влиянии опиоидов на температуру тела, гемограмму, функции системы кровообращения и вегетативный баланс при тепловом комфорте и тепловом стрессе

Показатели функции	Условия оценки эффекта острого воздействия опиоида		
	Тепловой комфорт		Тепловой стресс (полученные данные)
	Полученные данные	Данные литературы	
Температура тела	Снижение	Снижение при отравлении фентанилом [6]	Повышение
Содержание лейкоцитов в крови	Отсутствие влияния	Повышение при нейролептанальгезии у свиней [7], отравлении опиоидами [8], кратомом [9]	Снижение
Содержание тромбоцитов в крови	Отсутствие влияния	Снижение при отравлении фентанилом [10]. Отсутствие влияния нейролептанальгезии [11]	Снижение
Автоматизм сердца	Синусовая брадиаритмия	Аритмия при передозировках фентанила, [12], брадиаритмия при отравлении метадоном [13], морфином [14]	Синусовая тахикардия
Проводимость сердца	Атриовентрикулярная блокада I ст.	Удлинение PQ, QT при отравлении метадоном [13], трамадолом [15]	Отсутствие влияния
Артериальное давление	Снижение	Снижение при отравлении морфином [14], фентанилом [16]	Снижение
Кровообращение в почках	Полнокровие коры	Снижение почечного кровотока при передозировке героина [17]	Выраженное полнокровие коры; активация юкстамедуллярного шунта
Вегетативный баланс	Не удалось оценить	Ваготония при введении животным опиоидов [18]	Симпатикотония

Таблица составлена авторами

стресса в литературных источниках не обнаружено. Руководством² регламентирована температура воздуха 20–24 °С при работе с лабораторными животными. Поэтому при отсутствии указаний на иные условия приведенные в таблице 5 литературные данные считали полученными при комнатной температуре.

Гипотермический эффект опиоидов обусловлен снижением теплопродукции и повышением теплоотдачи вследствие опосредованного активацией μ -опиоидных рецепторов угнетения гипоталамических центров терморегуляции [6]. Вместе с тем описаны случаи злокачественной гипертермии опиоидной этиологии, в основе которой, предположительно, лежит взаимодействие опиоидэргической и дофаминэргической нейромедиаторных систем [19]. Как показывают полученные результаты, на фоне действия фентанила повышенная температура воздуха могла быть триггером такой гипертермии. Ей могло способствовать и нарушение теплоотдачи испарением влаги с поверхности дыхательных путей вследствие угнетения внешнего дыхания.

Гиперпирексия, при повышенной температуре воздуха существенно более выраженная у получивших фентанил животных, является фактором витальной угрозы, стереотипным ответом на который

служит активация симпатoadреналовой системы [20]. На возникновение этой реакции указывают более высокое, чем в остальных группах, значение ВИК в группе «Фентанил + 40 °С» и тот факт, что на фоне теплового стресса фентанил повышал ЧСС, в то время как при комнатной температуре он снижал ее. Другими проявлениями симпатикотонии были сокращение сегмента PQ, характеризующего предсердно-желудочковую проводимость, и интервала QT, отражающего время реполяризации миокарда желудочков. Этим эффектам могла способствовать и гипераммониемия, продемонстрированная с использованием аналогичной экспериментальной модели ранее [2, 3]: аммиак нарушает генерацию в цикле Кребса восстановительных эквивалентов для окислительного ресинтеза АТФ [21], что ведет к деполяризации плазмалеммы клеток синусового узла и тахикардии с формированием «синдрома малого выброса» [22]. Таким образом, симпатикотония и гипераммониемия лежали в основе инверсии влияния фентанила на автоматизм сердца при перегревании. Патогенетическая роль этого парадоксального эффекта определяется повышением функциональной нагрузки на сердце на фоне ухудшения условий его энергетического обеспечения.

² Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными (ГОСТ 33216-2014).

Изменение ряда показателей, перечисленных в таблице 5, при комбинированном воздействии фентанила и теплового фактора было по абсолютной величине большим, чем их изолированное действие. Так, в группе «Фентанил + 40 °С» как косвенные (повышение относительной массы), так и прямые (гистологические) признаки полнокровия почек были более выраженными, чем в группах «Фентанил + 22 °С» или «40 °С». Результаты гистологического исследования почек, выявившего у животных группы «Фентанил + 40 °С» растянутые эритроцитами артерии, указывают на возникновение препятствия циркуляции крови в тканевом отделе сосудистого русла. Это препятствие, создаваемое спазмом прекапиллярных, а затем и посткапиллярных сфинктеров, наблюдается в различных органах висцеральной зоны в начальной фазе шока [23]. Предметом дальнейших исследований является гипотеза о том, что в более поздние сроки после введения фентанила, на фоне секвестрации крови в капиллярном русле, в результате выхода жидкости из капилляров в интерстиций у животных возникнет гемоконцентрация, характерная для развернутой клинической картины шока. Ранее [2, 3] с использованием этой экспериментальной модели выявлены и другие характерные для шока [24, 25] нарушения: гипераммониемия, азотемия, лактацидемия и повышение кишечной проницаемости. В настоящей работе его ранними признаками могли быть наблюдавшиеся у животных группы «Фентанил + 40 °С» артериальная гипотензия, значение индекса Кердо, характерное для геморрагического шока [5], тахикардия [26], повышенное кровенаполнение почек, активация в них юкстамедуллярного шунта и гистологическая картина внутрисосудистого гемолиза, являющегося одним из маркеров присущего шоку метаболического ацидоза [25].

В представленном исследовании действие фентанила в условиях перегрева организма проявлялось снижением содержания в периферической крови лейкоцитов и тромбоцитов. Причиной уменьшения циркуляторного пула лимфоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и тромбоцитов могло быть повышение их адгезивности и переход в маргинальный пул. Адгезивность лейкоцитов повышается при эндотоксинемии, предпосылкой к развитию которой была острая дисфункция кишечного барьера, выявленная у крыс группы «Фентанил + 40 °С» в предыдущей работе [3]. Повышенная адгезивность гранулоцитов, моноцитов [27], тромбоцитов [28], лимфо-макрофагальная инфильтрация кишечника, печени, легких отмечены при патологических состояниях, сопровождающихся

эндотоксинемией, в том числе при шоке различной этиологии *in vitro* [29] и *in vivo* [27]. Перегревание способствует этим изменениям, усиливая продукцию провоспалительного цитокина IL-6 и молочной кислоты [30]. Повышенная адгезивность тромбоцитов и тромбоцитопения характерны для синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, сопровождающего септический шок [31]. Поэтому вероятным общим механизмом лейкопенического и тромбоцитопенического эффектов фентанила в условиях перегрева организма была системная воспалительная реакция, спровоцированная эндотоксинемией — составной частью острой кишечной эндотоксемии. Таким образом, изменения гемограммы у крыс при действии фентанила в условиях перегрева были ранними проявлениями характерной для шока острой кишечной эндотоксемии.

Ранее [2, 3] на использованной в этой работе экспериментальной модели передозировки фентанила в условиях теплового стресса у крыс выявлена триада гомеостатических нарушений, провоцирующих энергетическое голодание биотканей: гипоксемия и гипераммониемия в сочетании с метаболическим ацидозом. Полученные результаты позволяют добавить к ним два новых феномена: артериальную гипотензию и повышенную функциональную нагрузку на сердце. Синергическое влияние этой пентады на энергетическое обеспечение сердца — вероятная причина гибели части животных до формирования у них развернутой клинической картины экзотоксического шока. Проверка этой гипотезы является предметом дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. При тепловом стрессе вызванные фентанилом гиперпирексия, симпатикотония и синусовая тахикардия были противоположны его эффектам при тепловом комфорте.
2. Фентанил снижал содержание циркулирующих лейкоцитов, тромбоцитов в крови и активировал юкстамедуллярный шунт в почках при тепловом стрессе, но не при тепловом комфорте.
3. Артериальная гипотензия, симпатикотония, тахикардия, уменьшение циркуляторных пулов лейкоцитов и тромбоцитов, повышение кровенаполнения почек, активация в них юкстамедуллярного шунта являются ранними проявлениями шока, формирующегося у крыс при острой интоксикации фентанилом в условиях теплового стресса.

Литература / References

1. 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>
2. Ивницкий ЮЮ, Демидова ЕО, Вакуненко ОА, Золотоверхая ЕА, Головкин АИ. Механизмы потенцирования тепловым стрессом летального действия фентанила на крыс. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(2):297–305. Ivnitsky JuJu, Demydova EO, Vakunenkova OA, Zolotovkha 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>

3. Ивницкий ЮЮ, Абдрахманова АР, Вакуненко ОА, Золотоверхая ЕА, Краснова АА, Лапина НВ. Потенциально летальная гипераммониемия у крыс, вызываемая фентанилом при общем перегревании. *Экстремальная биомедицина*. 2026;28(3):zzz-zz. Ivnitsky JuJu. Potentially lethal hyperammonemia in fentanyl exposed rats under the whole body overheating. *Extreme Medicine*. 2026;28(3):zzz-zz (In Russ.). <https://doi.org/10.47183/mes.2026-452>
4. Трахтенберг ИМ. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. М.: Медицина; 1991. Trakhtenberg IM. *Normal values in laboratory animals in a toxicological experiment*. Moscow: Medicine; 1991 (In Russ.).
5. Saha B, Sahu G, Sarma P. A novel therapeutic approach with sodium pyruvate on vital signs, acid-base, and metabolic disturbances in rats with a combined blast and hemorrhagic shock. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:938076. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.938076>
6. Canfield J, Sprague J. Influence of carbon side chain length on the in vivo pharmacokinetic and pharmacodynamics characteristics of illicitly manufactured fentanyls. *Drug Testing and Analysis*. 2024;16(10):1113–21. <https://doi.org/10.1002/dta.3636>
7. Golemanov D, Aminkov B, laneva V. Hematologic and biochemical changes in the blood of boars undergoing potentiated anesthesia with droperidol, fentanyl and thiopental. *Veterinarno-Meditsinski Nauki*. 1986;23(7):53–60. PMID: 3788057
8. Akram S, Fazi M, Ullah K. Poppy intoxication in infants and children: hazards of a folk remedy. *JCPSP*. 2021;31(5):576–81. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.05.576>
9. Zuberi M, Guru P, Bansal V, Diaz-Gomez J, Griener B, Alejos D. Undifferentiated shock and extreme elevation of procalcitonin related to kraton use. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2019;23(5):539–41. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23170>
10. Rosas D. Fentanyl-induced thrombocytopenia. *American Journal of Therapeutics*. 2020;27(5):e509–11. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001167>
11. Banasik Z. The effects of neuroleptoanalgesic agents on platelet adhesiveness in vivo. *Anaesthesia, Resuscitation, and Therapy*. 1975;3(2):147–55. PMID: 1180373
12. Kinshella M, Gautier T, Lysyshyn M. Rigidity, dyskinesia and other atypical overdose presentations observed at a supervised injection site, Vancouver, Canada. *Harm Reduction Journal*. 2018;15(1):64. <https://doi.org/10.1186/s12954-018-0271-5>
13. Riasi H, Rabiee N, Chahkandi T, Arzanin F, Atary S, Salehi F. Electrocardiographic changes in children with acute opioid poisoning: a cross-sectional study. *Pediatric Emergency Care*. 2021;37(12):e1082–6. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001906>
14. Ayien'ga E, Afify E, Abuissa S, Elblehi S, El-Gowilly S, El-Mas M. Morphine aggravates inflammatory, behavioral, and hippocampal structural deficits in septic rats. *Scientific Reports*. 2023;13(1):21460. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46427-y>
15. Omraninava A, Mehdizade A, Karimi E, Ghabousian A. Potential impact of 3% hypertonic saline infusion on tramadol poisoning-induced electrocardiogram changes; a randomized clinical trial. *Archives of Academic Emergency Medicine*. 2022;10(1):e26.
16. Zhuang J, Shi S, Xu F. Cardiorespiratory failure induced by inhalation of aerosolized fentanyl in anesthetized rats. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2024;327:104300. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2024.104300>
17. Glauser FL, Smith WR, Siefkin A, Morton ME. Renal hemodynamics in drug-overdosed patients. *American Journal of the Medical Sciences*. 1976;272(2):147–52.
18. Курзанов АН, Покровский ВМ, Быков ИМ, Каде АХ, Павлюченко ИИ. Опиоидергическая модуляция висцеральных функций. *Фундаментальные исследования*. 2013;(9-1):65–9. Kurzanov AN, Pokrovsky VM, Bykov IM, Kade AK, Pavlyuchenko II. Opioidergic modulation of visceral functions. *Fundamental Research*. 2013;(9-1):65–9 (In Russ.).
19. Sandyk R. Neuroleptic malignant syndrome and the opioid system. *Medical Hypotheses*. 1985;(2):133–7. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(85\)90137-9](https://doi.org/10.1016/0306-9877(85)90137-9)
20. Jaswal P, Rana D, Chaudhary R, Basu N, Bansal N, Gupta S, Bansal S. Heat waves and health crisis: the unseen threat of heat stress on multiple organ systems. *Journal of Thermal Biology*. 2026;136:104375. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2026.104375>
21. Venediktova NI, Kosenko EA, Kaminskiĭ IuG. Antioxidant enzymes, hydrogen peroxide metabolism, and respiration in rat heart during experimental hyperammonemia. *Biology Bulletin*. 2006;33:281–6. <https://doi.org/10.1134/S1062359006030113>
22. Гамаюнов СВ, Гамаюнова ЕС. Гипераммониемия и хроническая сердечная недостаточность: взаимосвязь и подходы к решению проблемы. *Доктор.Ру*. 2024;23(8):59–67. Gamayunov SV, Gamayunova ES. Hyperammonemia and chronic heart failure: relationship and approaches to solving the problem. *Doctor.Ru*. 2024;23(8):59–67 (in Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2024-23-8-59-67>
23. Титов ВН, Щекотова АП. Филогенетическая теория общей патологии. Перититы. Функция дистального отдела артериального русла. Метаболическая артериальная гипертензия и гиповолемия при шоке. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(2):68–78. Titov VN, Schekotova AP. Phylogenetic theory of general pathology. Pericytes, function of the distal arterial bed, metabolic arterial hypertension and hypovolemic shock. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2018;63(2):68–78 (In Russ.).
24. Thaver S, Ebrahim M, Alimohamed Z, Edvard K, Furia F, Kwaiu J, et al. Diagnostic and management challenges of a case of N-acetylglutamate synthase deficiency in a resource-limited healthcare setting in Tanzania: a case report. *BMC Pediatrics*. 2025;26(1):86. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-06449-z>
25. Шюстер ХП, Шенборн Х, Лауэр Х. *Шок. Возникновение. Распознавание. Контроль*. Пер. с нем. М.: Медицина; 1981. Schuster HP, Schönborn H, Lauer H. *Shock. Origin. Recognition. Control*. Translated from German. Moscow: Medicine; 1981 (In Russ.).
26. Дмитриев ИВ, Доросевич АЕ, Абросимов СЮ. Особенности патоморфологии шока. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2021;20(2):142–9. Dmitriev IV, Dorosevich AE, Abrosimov SJu. Features of the pathomorphology. *Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2021;20(2):142–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.2.20>
27. Kerr A, Efron P, Larson S, Rincon J. T-Cell activation and LPS: a dangerous duo for organ dysfunction. *Journal of Leukocyte Biology*. 2022;112(2):219–20. <https://doi.org/10.1002/JLB.3CE0122-019R>
28. Wang X, Deng H, Tan C, Xiao-Z, Liu M, Liu K, et al. The role of PSGL-1 in pathogenesis of systemic inflammatory response and coagulopathy in endotoxemic mice. *Thrombosis Research*. 2019;182:56–63. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.08.019>

29. Baudry N, Campeanu A, Aussel C, Grosbat M, Banzet S, Vicaut E, Peltzer J. IL-1 β primed mesenchymal stromal cells moderate hemorrhagic shock-induced vascular permeability. *Journal of Translational Medicine*. 2024;22:1143. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05961-7>
30. Shen C, Wei D, Wang G, Kang Y, Yang F, Xu Q, et al. Swine hemorrhagic shock model and pathological changes in a desert dry-heat environment. *PLoS One*. 2021;5(16):e0244727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244727>
31. Wang G, Sun C, Hao C, Shen J, Zhao H, An Y. Role of coagulation dysfunction in thrombocytopenia-related death in patients with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2023;35(12):1241–4. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20230729-00563>

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; М.А. Рожко — исследования системы кровообращения; О.Н. Гайкова — гистологические исследования; Л.Г. Кубарская — гематологические исследования; А.А. Абдрахманова — моделирование теплового стресса; О.А. Вакуненко — работы с фенотипом; В.Л. Рейнюк — разработка экспериментальной модели передозировки наркотического анальгетика. Все авторы участвовали в обсуждении результатов, подготовке и редактировании рукописи.

Об авторах:

Ивницкий Юрий Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1057-5356>
 Рожко Михаил Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7586-9242>
 Гайкова Ольга Николаевна, д-р мед. наук, профессор, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9942-2742>
 Кубарская Лариса Георгиевна, канд. биол. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7622-0390>
 Абдрахманова Александра Ринатовна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6399-4041>
 Вакуненко Ольга Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9665-9866>
 Рейнюк Владимир Леонидович, д-р мед. наук, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4472-6546>