

ДЕЙСТВИЕ ВЫСОКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ФЕНТАНИЛА НА ИЗОЛИРОВАННОЕ СЕРДЦЕ КРЫСЫ

О. В. Нечайкина [✉], Д. С. Лаптев, Д. В. Бобков, С. Г. Петунов, А. С. Радиллов

Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства, Ленинградская область, Россия

Синтетические опиоиды короткого действия получили широкое распространение в анестезиологии в качестве обезболивающих средств за счет более выраженного эффекта в сравнении с природными веществами. Однако они обладают рядом побочных эффектов, которые при использовании фентанила в дозах, превышающих терапевтические, могут приводить к смертельным исходам. Целью работы было оценить кардиотропные эффекты высоких доз фентанила на модели изолированного по Лангендорфу сердца крысы. Параметры сократительной активности изолированного сердца крысы регистрировали с помощью системы PowerLab Data acquisition system 8/30 (ADInstruments, USA) с последующей обработкой в программе LabChartProUpgrade 7.0. При действии фентанила в концентрации $3,7 \times 10^{-6}$ М, что соответствует содержанию опиоида в крови при его внутривенном введении в дозе 5 ED₅₀, зарегистрировано увеличение продолжительности QT-интервала на ЭКГ на 22% и рост амплитуды зубца Т на 256% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При действии фентанила в концентрации $7,4 \times 10^{-6}$ М (10 ED₅₀) зарегистрированы снижение ЧСС на 20,4% ($p < 0,05$) и коронарострикторное действие, выражающееся в увеличении давления перфузии на 18,6% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Увеличение концентрации фентанила до $1,5 \times 10^{-5}$ М (20 ED₅₀) сопровождалось ростом конечного диастолического давления на 83,5% ($p < 0,05$). Использование неселективного блокатора опиоидных рецепторов налмефена не приводило к отмене кардиовазотропных эффектов фентанила. Таким образом, фентанил обладает дозозависимым кардиотоксическим влиянием. Несмотря на снижение регистрируемых показателей изолированного сердца, полученные результаты свидетельствуют о сохранении сердечной деятельности миокарда при влиянии высоких доз опиоида.

Ключевые слова: опиоидные анальгетики, изолированное сердце, фентанил**Вклад авторов:** О. В. Нечайкина — концепция и дизайн исследования, сбор информации, обработка данных, написание текста; Д. С. Лаптев — концепция и дизайн исследования, сбор информации, обработка данных, редактирование; Д. В. Бобков — обработка данных, редактирование; С. Г. Петунов — обработка и интерпретация данных, общее руководство; А. Д. Радиллов — обработка и интерпретация данных.**Соблюдение этических стандартов:** исследование одобрено этическим комитетом ФГУП НИИ «ГПЭЧ» ФМБА России (протокол № 3 от 21 июля 2022 г.), выполнено с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей. Животных содержали в соответствии с ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными» от 2016 г.**✉ Для корреспонденции:** Ольга Валерьевна Нечайкина
ул. Заводская, зд. 6/2, корпус 93, гп Кузьмолловский, Кузьмолловское г.п., Всеволожский м. р-н, Ленинградская область, 188663, olga2278@mail.ru**Статья получена:** 06.03.2024 **Статья принята к печати:** 08.06.2024 **Опубликована онлайн:** 26.06.2024**DOI:** 10.47183/mes.2024.021

THE EFFECT OF HIGH CONCENTRATIONS OF FENTANYL ON AN ISOLATED HEART OF RAT

Nechaykina OV [✉], Laptev DS, Bobkov DV, Petunov SG, Radilov AS

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency, Leningrad region, Russia

Synthetic short-acting opioids are commonly used in anesthesiology as painkillers because their effect is more pronounced compared to that of natural substances. However, they have a number of side effects that, when fentanyl is used in doses larger than therapeutic, can lead to a lethal outcome. This study aimed to assess the cardiotropic effects of high doses of fentanyl using a rat heart isolated in a Langendorff perfusion system. Parameters of the heart's contractile activity were recorded with the help of PowerLab Data acquisition system 8/30 (ADInstruments, USA) and processed in the LabChartProUpgrade 7.0 program. At the concentration of 3.7×10^{-6} M, which corresponds to the opioid content in blood after administration of a 5 ED₅₀ dose, fentanyl caused the QT interval duration to grow by 22%, as registered on an ECG, and a 256% spike of T wave (compared to control; $p < 0.05$). At the concentration of 7.4×10^{-6} M (10 ED₅₀), the drug decreased heart rate by 20.4% ($p < 0.05$) and triggered a coronary constrictor effect that raised the perfusion pressure by 18.6% ($p < 0.05$). Further increase of fentanyl concentration to 1.5×10^{-5} M (20 ED₅₀) was accompanied by an 83.5% growth of the end diastolic pressure ($p < 0.05$). Administration of nalmefene, non-selective opioid receptor blocker, did not cancel the cardiovasotropic action of fentanyl. Thus, fentanyl has a dose-dependent cardiotoxic effect. Despite the drop in the registered values of isolated heart's parameters, the results of this experiment confirm that cardiac activity persists under the influence of high doses of the opioid.

Keywords: opioid analgesics, isolated heart, fentanyl**Author contributions:** Nechaykina OV — study conceptualization and design, data collection, data processing, article authoring; Laptev DS — study conceptualization and design, data collection, data processing, article editing; Bobkov DV — data processing, article editing; Petunov SG — data processing and interpretation, general guidance; Radilov AS — data processing and interpretation.**Compliance with ethical standards:** the study was approved by the Ethics Committee of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology (Minutes #3 of July 21, 2022), and executed in compliance with the bioethics rules approved by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes. The animals were kept in accordance with GOST 33215-2014 Laboratory Animals Keeping Guidelines (edition of 2016).**✉ Correspondence should be addressed:** Olga V. Nechaykina
Zavodskaya, 6/2, k. 93, gp Kuzmolovskiy, Kuzmolovskoye g. p., Vsevolozhskiy r-n, Leningradskaya oblast, 188663, olga2278@mail.ru**Received:** 06.03.2024 **Accepted:** 08.06.2024 **Published online:** 26.06.2024**DOI:** 10.47183/mes.2024.021

Синтетические опиоиды находят широкое применение в медицине в качестве мощных обезболивающих препаратов (опиоидные анальгетики) или в качестве дополнения к ненаркотическим анестетикам. В то же время серьезной социальной проблемой остается неконтролируемое

потребление наркотических веществ и связанный с этим рост случаев острых отравлений. По данным Государственного антинаркотического комитета, в 2022 г. в России было зарегистрировано 22 000 случаев острых отравлений наркотическими веществами и

психодислептиками, при этом со смертельным исходом — 10 000 случаев. В ряду неконтролируемо потребляемых наркотических веществ значительную долю составляет фентанил, который является агонистом преимущественно μ -опиоидных рецепторов, обнаруженных в центральной нервной системе, а также в клетках сердца, легких, сосудов и кишечника [1]. Основные побочные эффекты опиоидных анальгетиков хорошо известны — это индукция угнетения дыхания и повышенный риск фатального апноэ, гемодинамические изменения, высвобождение гистамина, реакции гиперчувствительности и серотониновый синдром [2]. Среди наиболее значимых причин смерти при передозировке фентанила выделяют угнетение дыхательного центра, отек легких, остановку дыхания, брадикардию и остановку сердца.

Данные литературы о прямом влиянии заведомо больших доз фентанила на миокард в результате передозировки весьма ограничены. Цель данной работы — оценить кардиотропные эффекты фентанила в токсических дозах на модели изолированного по Лангендорфу сердца крысы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения задач по оценке прямого воздействия опиоидов на миокард наиболее адекватна и информативна модель изолированного сердца, так как она позволяет провести исследование в отсутствие системных факторов регуляции, получить максимально объективную информацию о механизмах действия ксенобиотиков на параметры функциональной активности, установить степень нарушения функции под влиянием ксенобиотиков на органном уровне, а также оценить возможности фармакологической коррекции выявленных изменений.

Экспериментальные исследования проводили на модели изолированного сердца самцов белых беспородных крыс массой 300–350 г (филиал НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ — «Питомник лабораторных животных «Рапполово»; Ленинградская область).

В помещениях, где содержали животных, поддерживали следующие параметры микроклимата: температура 20 ± 1 °C, относительная влажность воздуха $60 \pm 5\%$, режим освещения — 12 ч день / 12 ч ночь. Доступ животных к воде и корму был свободным.

Выбор концентраций действующего вещества для исследования обоснован данными литературы, согласно которым фентанил при введении в хвостовую вену крысам в дозе $5 ED_{50}$ приводил к развитию поверхностной комы со 100%-й выживаемостью [3, 4]. ED_{50} фентанила для белых крыс по тесту «горячей пластинки» равна 0,01 мг/кг [5].

Для оценки устойчивости миокарда к влиянию высоких концентраций фентанила были выбраны концентрации: $3,7 \times 10^{-6}$ М, $7,4 \times 10^{-6}$ М и $1,5 \times 10^{-5}$ М, что эквивалентно содержанию фентанила в крови при его внутривенном введении в дозах $5 ED_{50}$, $10 ED_{50}$, $20 ED_{50}$.

Эвтаназию экспериментальных животных выполняли путем оглушения с последующим выполнением билатеральной трансабдоминальной торакотомии на предварительно зафиксированном в препаровальной ванночке животном. Выбор метода эвтаназии животных был продиктован необходимостью получения интактного сокращающегося сердца. По этой причине недопустимо использование методов, связанных с наркотизацией экспериментальных животных, или введения их в состояние системной гипоксии. После обнажения сердца

захватывали большим и указательным пальцами левой руки за основание, осторожно подтягивали вентрально и вниз, а ножницами перерезали магистральные сосуды. Сразу после извлечения сердца из грудной полости его помещали в холодный ($+4$ °C) физиологический раствор Кребса–Хензелейта, следующего состава (в мМ): NaCl — 118,99; KCl — 4,69; $NaHCO_3$ — 25; KH_2PO_4 — 1,18; $MgSO_4 \times 7 H_2O$ — 1,17; $CaCl_2 \times 2 H_2O$ — 2,5; EDTA — 0,03; $C_6H_{12}O_6$ — 5,5. Сердце за аорту фиксировали к канюле перфузионной установки Langendorff System (Panlab; Испания) зажимом типа «крокодил», а затем лигатурами. Перфузию сердца осуществляли через канюлю, при этом перфузат ретроградно поступал в левый желудочек. В качестве перфузата использовали подогретый ($+37$ °C) раствор Кребса–Хензелейта. Для приведения его pH к физиологическому уровню (7,39–7,41) и адекватной оксигенации сердца раствор непрерывно аэрировали карбогеном, состоящим из 95% кислорода и 5% углекислого газа. Перфузат подавали с помощью перистальтического насоса в режиме постоянного протока из расчета 10 мл в минуту на один грамм сырого веса сердца. В качестве контроля адекватности перфузии служило давление в контуре «насос – аортальная канюля» (не менее 50 мм рт. ст.). Стабилизация сократительной активности сердца происходила в течение 30 мин после его фиксации в рабочей установке, после чего регистрировали исходный уровень сократимости [6]. Величину давления в левом желудочке определяли катетером с полиэтиленовым баллоном. Параметры сократительной активности сердца регистрировали с помощью системы PowerLab Data acquisition system 8/30 (ADInstruments; США) с последующей обработкой в программе LabChartProUpgrade 7.0. Регистрируемые показатели: давление перфузии (ДП), отражающее коронарный проток; давление в левом желудочке (систолическое, диастолическое); частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин); конечное диастолическое давление (КДД, мм рт. ст.), характеризующее способность к расслаблению левого желудочка. Параллельно с регистрацией параметров сократительной активности миокарда проводили запись электрической активности сердца (ЭКГ).

По окончании стабилизационного периода в перфузат добавляли фентанил в исследуемой концентрации с целью определения зависимости «доза–эффект». Время экспозиции с каждой концентрацией составляло 10 мин. Для оценки механизма рецепторного действия фентанила использовали неселективный антагонист опиоидных рецепторов налмефен в концентрации 1×10^{-6} М.

После завершения эксперимента проводили расчет пульсового давления (ПД, мм рт. ст.), интегрального показателя сократимости сердца за минуту ($\text{Int}_{1\text{мин}}$, усл. ед.), первой производной давления по времени ($+dP/dt$ и $-dP/dt$, мм рт. ст./с), характеризующую скорость развития сокращения и расслабления левого желудочка.

При анализе результатов оценивали динамику параметров сократительной и электрической активности сердца по сравнению со значениями в контрольной группе. Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе GraphPad Prism 5.04 (США). Для выявления значимости различий показателей в динамике применяли Т-критерий Уилкоксона для связанных выборок, для выявления межгрупповых различий применяли U-критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Таблица 1. Параметры сократительной активности изолированного сердца белых крыс при действии фентанила. Данные представлены в процентах по отношению к фону в виде $M \pm SE$

Перфузат	n	ДП	Int _{мин}	ЧСС	ПД	+dP/dt	-dP/dt	КДД
Контроль (физиологический раствор)	20	99,3 ± 1,8	99,4 ± 2,2	98,7 ± 4,1	103 ± 4,1	100,9 ± 1,5	101,5 ± 2,9	100,1 ± 3,2
Фентанил $3,7 \times 10^{-6}$ М	6	110,4 ± 7,8	95,1 ± 5,2	100,3 ± 6,0	102,4 ± 7,1	110,6 ± 4,4*	110,2 ± 2,8	78,9 ± 12,3
Фентанил $7,4 \times 10^{-6}$ М	6	118,6 ± 7,1*	93,3 ± 3,4	78,3 ± 5,5*	105,2 ± 2,4	109,3 ± 1,5*	104,8 ± 2,3	90,3 ± 8,3
Фентанил $1,5 \times 10^{-5}$ М	6	146,5 ± 6,1*	93,9 ± 2,2	70,4 ± 7,1*	94,5 ± 2,6	97,0 ± 0,7	94,0 ± 4,5	183,6 ± 18,8*
Фентанил $1,5 \times 10^{-5}$ М + налмефен 1×10^{-6} М	6	125,8 ± 13,6*	81,6 ± 4,7*	68,7 ± 15,2*	91,3 ± 6,9	92,9 ± 3,3	90,6 ± 1,7	195,8 ± 23,5*

Примечание: * — статистически значимое отличие от контроля при $p < 0,05$; n — число наблюдений; ДП — давление перфузии; Int_{мин} — интегральный показатель сократимости сердца за минуту; ПД — пульсовое давление; +dP/dt и -dP/dt — первая производная давления по времени; КДД — конечное диастолическое давление.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного исследования установлено, что на изолированном миокарде фентанил проявляет разнонаправленные эффекты в зависимости от действующей концентрации. Потенцирующее действие фентанила, выражающееся в увеличении скорости сокращения миокарда левого желудочка на 9,7 и 8,4%, выявлено в минимальной и средней концентрациях соответственно (табл. 1).

В средней ($7,4 \times 10^{-6}$ М) и высокой ($1,5 \times 10^{-5}$ М) концентрациях фентанил обладает вазоконстрикторным действием, которое характеризуется увеличением давления перфузии на 18,6 и 46,5% соответственно. Отрицательный лузитропный эффект, т. е. снижение функции диастолического расслабления миокарда, развивался только после применения фентанила в максимальной исследуемой концентрации, о чем также свидетельствует увеличение конечного диастолического давления на 83,5% по сравнению с контролем.

Под влиянием фентанила в средней и высокой концентрации показано статистически значимое снижение ЧСС на 20,4 и 28,3% соответственно по сравнению с контролем. Отрицательное хронотропное действие фентанила приводило к снижению в виде тенденции интегрального показателя сократимости миокарда на фоне сохраняющегося пульсового давления.

Кардиовазотропные эффекты фентанила в концентрации $1,5 \times 10^{-5}$ М сохраняются практически в полном объеме при введении в перфузат неселективного антагониста опиоидных рецепторов налмефена в концентрации 1×10^{-6} М.

В ходе изучения влияния фентанила в концентрациях $3,7 \times 10^{-6}$ М, $7,4 \times 10^{-6}$ М, $1,5 \times 10^{-5}$ М на электрическую активность изолированного сердца показано увеличение

продолжительности интервала QT по сравнению с контролем на 22%, 24% и 53% и рост амплитуды зубца T на 256%, 307% и 245% соответственно (табл. 2).

Увеличение скорости сокращения миокарда (+dP/dt), зарегистрированное при применении фентанила в концентрациях $3,7 \times 10^{-6}$ М и $7,4 \times 10^{-6}$ М, сопровождалось увеличением амплитуды зубца R на ЭКГ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

За продолжительный период изучения влияния фентанила на сердечно-сосудистую систему в целом и на миокард в частности накоплен большой объем фактических данных, полученных с применением моделей, основанных на объектах различного уровня организации. Применение модели изолированного сердца *ex vivo*, в условиях исключения модулирующих влияний центральной нервной системы, позволило получить наиболее полную и объективную характеристику кардиотропного действия фентанила, отдельные показатели которой подтверждаются многочисленными работами отечественных и зарубежных авторов [7–9].

В результате исследования прямого влияния фентанила на изолированное сердце установлено, что опиоид в минимальной исследуемой концентрации ($3,7 \times 10^{-6}$ М) вызывает увеличение скорости сокращения левого желудочка, являющейся чувствительным маркером его систолической функции, и не влияет на ЧСС и ПД. Отмеченные в виде тенденции увеличение скорости расслабления левого желудочка и снижение связанного с ней конечного диастолического давления свидетельствуют о положительном лузитропном действии фентанила на изолированное сердце крысы. Лузитропный эффект фентанила, вероятно, опосредуется

Таблица 2. Параметры ЭКГ изолированного сердца белых крыс при действии фентанила. Данные представлены в абсолютных величинах в виде $M \pm SE$

Группа животных	Интервал RR, с	Интервал PR, с	Продолжительность P, с	Интервал QRS, с	Интервал QT, с	Амплитуда R, мВ	Амплитуда T, мВ
Контроль	0,265 ± 0,020	0,061 ± 0,011	0,032 ± 0,010	0,022 ± 0,001	0,078 ± 0,007	4,016 ± 0,570	0,749 ± 0,152
Фентанил $3,7 \times 10^{-6}$ М	0,309 ± 0,270	0,064 ± 0,003	0,019 ± 0,002	0,024 ± 0,001	0,095 ± 0,004*	11,150 ± 1,852*	2,667 ± 0,942*
Фентанил $7,4 \times 10^{-6}$ М	0,373 ± 0,047	0,064 ± 0,005	0,019 ± 0,002	0,020 ± 0,002	0,097 ± 0,007*	10,790 ± 1,539*	3,047 ± 0,928*
Фентанил $1,5 \times 10^{-5}$ М	0,381 ± 0,063	0,069 ± 0,009	0,023 ± 0,002	0,025 ± 0,001	0,119 ± 0,003*	8,167 ± 0,905*	2,883 ± 0,450*

Примечание: * — статистически значимое отличие от контроля при $p < 0,05$.

катехоламины, индуцирующие поглощение кальция в саркоплазматическом ретикулуме, что приводит к быстрой снижению его уровня в цитозоле.

Повышение концентрации фентанила в перфузате до $7,4 \times 10^{-6}$ М приводит к росту давления перфузии, обусловленному вазоконстрикцией коронарного русла сердца и развитию отрицательного хронотропного эффекта, выражающегося снижением ЧСС. Под действием данной концентрации фентанила сохраняется прирост скорости сокращения левого желудочка, в то время как положительный лизитропный эффект нивелируется практически полностью.

Введение в перфузат фентанила до достижения его концентрации $1,5 \times 10^{-5}$ М вызывает угнетение ЧСС и увеличение давления перфузии. В результате существенного уменьшения просвета коронарных сосудов, обеспечивающих поступление кислорода и энергетических субстратов, нарушается активный транспорт ионов кальция из цитозоля во внутриклеточные депо кардиомиоцитов. Все это выражается в значительном росте КДД, который характеризует снижение способности миокарда к расслаблению.

Предварительная обработка препаратов изолированного сердца неселективным антагонистом опиоидных рецепторов налмефеном (1×10^{-6} М) не приводила к отмене кардиовазотропных эффектов фентанила, используемого в концентрации $1,5 \times 10^{-5}$ М. Более того, на фоне налмефена отмечено прогрессирующее угнетение сократительной функции изолированного сердца по всем регистрируемым параметрам, за исключением давления перфузии. Дополнительное снижение функциональной активности миокарда под действием фентанила в условиях блокирования опиоидных рецепторов является возможным свидетельством того, что угнетающие кардиотропные эффекты фентанила реализуются в том числе посредством активации неопиоидных рецепторов [10].

При изучении влияния фентанила на электрическую активность изолированного сердца крысы зарегистрировано дозозависимое удлинение интервала QT, свидетельствующего об увеличении времени проведения возбуждения по желудочкам. Такое изменение может иметь место при нарушениях электролитного баланса, а также при

ишемии миокарда, что является неблагоприятным прогностическим признаком. Данный факт подтверждают результаты экспериментального исследования, в котором зарегистрировано значительное увеличение продолжительности потенциала действия изолированных кардиомиоцитов собаки под влиянием фентанила ($1,9 \times 10^{-7}$ М) [11]. Кроме того, о негативном влиянии исследуемых концентраций фентанила на миокард свидетельствует увеличение амплитуды зубца Т, отражающего процесс реполяризации миокарда желудочков, что может указывать на ишемию миокарда, вызванную повышением тонуса коронарных артерий и снижением притока кислорода.

Выводы

В ходе проведенного исследования проанализировано влияние фентанила на изолированное сердце крысы в концентрациях, существенно превышающих достигаемые при терапевтическом применении препарата. При действии фентанила в минимальной исследуемой концентрации ($3,7 \times 10^{-6}$ М) изменения зафиксированы преимущественно на ЭКГ. Показатели, характеризующие сократительную активность миокарда, практически не изменялись, за исключением роста скорости сокращения левого желудочка, являющейся чувствительным индикатором кардиотропного действия препарата. При увеличении концентрации фентанила в перфузате ($7,4 \times 10^{-6}$ М и $1,5 \times 10^{-5}$ М) сохраняются изменения электрической активности и появляются негативные изменения, выражающиеся в угнетении ЧСС, снижении коронарного протока, обусловленного сужением сосудов сердца, нарушении диастолической функции миокарда, косвенно указывающей на нарушение его энергообеспечения. Таким образом, фентанил обладает дозозависимым кардиотоксическим влиянием. Полученные результаты свидетельствуют о сохранении сердечной деятельности миокарда при влиянии высоких (сублетальных) доз опиоида. Кардиотоксические эффекты фентанила реализуются посредством активации как опиоидных, так и неопиоидных рецепторов, что следует учитывать при фармакологической коррекции его негативного воздействия.

Литература

1. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-Fentanyl. [Updated 2019 Apr 25].
2. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Arch Toxicol.* 2021; 95 (8): 2627–42. DOI: 10.1007/s00204-021-03068-2. Epub 2021 May 11. PMID: 33974096.
3. Методические рекомендации. Моделирование интоксикаций депримирующими агентами и оценка выраженности депримирующего эффекта. М.: МР ФМБА России, 2013; 31 с.
4. Горбунов Д. В., Эрдниев Л. П., Нельга И. А., Медвецкий И. В., Микшта А. Ю., Андреева Е. Ю. Экспериментальные исследования биохимических систем организма белых крыс при острой интоксикации фентанилом. *Токсикологический вестник.* 2018; 6 (153): 25–27.
5. Лошадкин Н. А., Курляндский Б. А., Беженарь Г. В., Дарына Л. В. Военная токсикология. М: Медицина, 2006; 207 с.
6. Лаптев Д. С. Петунов С. Г., Бобков Д. В., Радилов А. С. Влияние б-эндорфина на функциональную активность изолированного сердца крысы. Роль дельта-опиоидных рецепторов. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015; 3 (55): 66–71.
7. Hanouz JL, Yvon A, Guesne G, Eustratiades C, Babatasi G, Rouet R, et al. The in vitro effects of remifentanyl, sufentanyl, fentanyl, and alfentanil on isolated human right atria. *Anesth Analg.* 2001; 93 (3): 543–9. DOI: 10.1097/0000539-200109000-00005. PMID: 11524316.
8. Gürkan A, Birgül Y, Ziya K. Direct cardiac effects in isolated perfused rat hearts of fentanyl and remifentanyl. *Ann Card Anaesth.* 2005; 8 (2): 140–4. PMID: 17762064.
9. Chernikov VS. Deĭstvie fentanila na sokratitel'nuiu sposobnost' aĕrobnno perfuzirovannogo izolirovannogo serdtsa krysy [Effect of fentanyl on the contractile capacity of the aerobically perfused isolated rat heart]. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1994; (4): 8–11. Russian.
10. Hatano Y, Toda N. Influence of fentanyl on the chronotropic response of isolated rabbit atria to cholinergic and adrenergic stimulation. *Jpn J Pharmacol.* 1978; 28 (1): 105–14. DOI: 10.1254/jip.28.105. PMID: 651008.
11. Blair JR, Pruet JK, Introna RP, Adams RJ, Balsler JS. Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and sufentanyl in canine cardiac Purkinje fibers. *Anesthesiology.* 1989; 71 (4): 565–70. DOI: 10.1097/0000542-198910000-00015. PMID: 2529795.

References

1. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-Fentanyl. [Updated 2019 Apr 25].
2. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. *Arch Toxicol.* 2021; 95 (8): 2627–42. DOI: 10.1007/s00204-021-03068-2. Epub 2021 May 11. PMID: 33974096.
3. Metodicheskie rekomendacii. Modelirovanie intoksikacij deprimirujushimi agentami i ocenka vyrazhennosti deprimirujushhego jeffekta. M.: MR FMBA Rossii, 2013; 31 s.
4. Gorbunov DV, Jerdniev LP, Nelga IA, Medveckij IV, Mikshta AJu, Andreeva EJu. Jeksperimental'nye issledovanija biohimicheskikh sistem organizma belyh kryss pri ostroj intoksikacii fentanilom. *Toksikologicheskij vestnik.* 2018; 6 (153): 25–27. Russian.
5. Loshadkin NA, Kurljandskij BA, Bezhenar GV, Darina LV. Voennaja toksikologija. M: Medicina, 2006; 207 s. Russian.
6. Laptev DS, Petunov SG, Bobkov DV, Radilov AS. Vlijanie b-jendorfina na funkcional'nuju aktivnost' izolirovannogo serdca krysy. Rol' del'ta-opioidnyh receptorov. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikroциркуляция.* 2015; 3 (55): 66–71. Russian.
7. Hanouz JL, Yvon A, Guesne G, Eustratiades C, Babatasi G, Rouet R, et al. The in vitro effects of remifentanyl, sufentanyl, fentanyl, and alfentanil on isolated human right atria. *Anesth Analg.* 2001; 93 (3): 543–9. DOI: 10.1097/00000539-200109000-00005. PMID: 11524316.
8. Gürkan A, Birgül Y, Ziya K. Direct cardiac effects in isolated perfused rat hearts of fentanyl and remifentanyl. *Ann Card Anaesth.* 2005; 8 (2): 140–4. PMID: 17762064.
9. Chernikov VS. Dejstvie fentanila na sokratitel'nuiu sposobnost' aërobnogo perfuzirovannogo izolirovannogo serdtsa krysy [Effect of fentanyl on the contractile capacity of the aerobically perfused isolated rat heart]. *Patol Fiziol Eksp Ter.* 1994; (4): 8–11. Russian.
10. Hatano Y, Toda N. Influence of fentanyl on the chronotropic response of isolated rabbit atria to cholinergic and adrenergic stimulation. *Jpn J Pharmacol.* 1978; 28 (1): 105–14. DOI: 10.1254/jip.28.105. PMID: 651008.
11. Blair JR, Pruett JK, Introna RP, Adams RJ, Balsler JS. Cardiac electrophysiologic effects of fentanyl and sufentanyl in canine cardiac Purkinje fibers. *Anesthesiology.* 1989; 71 (4): 565–70. DOI: 10.1097/00000542-198910000-00015. PMID: 2529795.