

Вячеслав Андреевич Демьянцев^{1✉}, Владислав Николаевич Никифоров²,
Владимир Николаевич Теленков³, Виктор Витальевич Марчевский⁴,
Татьяна Игоревна Устинова⁵

^{1,2,3,4,5}Омский государственный аграрный университет, Омск, Россия

¹va.demyantsev@omgau.org

²vn.nikiforov@omgau.org

³vn.telenkov@omgau.org

⁴vv.marchevskiy1921@omgau.org

⁵ti.ustinova1921@omgau.org

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ СРЕДСТВ ПРИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ У КРОЛИКОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА КЛЕТКИ КРОВИ

Цель исследования – изучить влияние ионного рентгеноконтрастного средства «Тразограф®» на органы размножения и морфологический состав крови. Задачи: оценить влияние рентгеноконтрастного средства «Тразограф®» на семенник и семявыносящие пути у кролика; изучить влияние рентгеноконтрастного средства «Тразограф®» на морфологический состав крови; изучить распределение рентгеноконтрастного средства в паренхиматозных органах, а также кровеносных и лимфатических сосудах. Исследование проводилось на базе Омского государственного аграрного университета, а также в клинике, функционирующей при университете. Для изучения были отобраны 10 половозрелых самцов кроликов, находящиеся в условиях оптимального содержания и кормления, что позволило исключить влияние внешних факторов на результаты исследования. Использовались гистологический, морфологический, гематологический и статистический методы исследования. Изменения, наблюдаемые в семеннике и придатке, связаны с общей реакцией на введение рентгеноконтрастного средства. Кровенаполненность и отек указывают на реактивное расширение сосудов в ответ на введение средства, что важно учитывать при планировании диагностических процедур с использованием рентгеноконтрастных средств. Не наблюдалось повреждений или дегенеративных изменений, которые могли бы указывать на токсическое воздействие контрастного средства на репродуктивную функцию или структурную целостность семенников. Исследование показало сохранение структуры семенных канальцев, сперматогенные клетки находились в физиологической норме, однако в некоторых образцах обнаружено увеличение просвета между базальной мембраной канальцев и окружающей тканью. Увеличение ряда показателей, особенно связанных с системой кровообращения, микроциркуляцией и системой свертывания, подчеркивает необходимость осторожности при применении рентгеноконтрастных средств.

Ключевые слова: кролик, морфология кролика, рентгеноконтрастные средства, семенник, семявыносящие пути, кровь

Для цитирования: Демьянцев В.А., Никифоров В.Н., Теленков В.Н., и др. Использование рентгеноконтрастных средств при морфологических исследованиях у кроликов и их влияние на клетки крови // Вестник КрасГАУ. 2025. № 3. С. 161–174. DOI: 10.36718/1819-4036-2025-3-161-174.

Vyacheslav Andreevich Demyantsev^{1✉}, Vladislav Nikolaevich Nikiforov²,
Vladimir Nikolaevich Telenkov³, Victor Vitalievich Marchevsky⁴, Tatyana Igorevna Ustinova⁵

^{1,2,3,4,5}Omsk State Agrarian University, Omsk, Russia

¹va.demyantsev@omgau.org

²vn.nikiforov@omgau.org

³vn.telenkov@omgau.org

⁴vv.marchevskiy1921@omgau.org

⁵ti.ustinova1921@omgau.org

USE OF RADIOCONTRAST AGENTS IN MORPHOLOGICAL STUDIES IN RABBITS AND THEIR EFFECT ON BLOOD CELLS

The aim of the study is to investigate the effect of the ionic radiopaque agent Trazograph® on the reproductive organs and the morphological composition of the blood. Objectives: to evaluate the effect of the radiopaque agent Trazograph® on the testis and vas deferens in rabbits; to study the effect of the radiopaque agent Trazograph® on the morphological composition of the blood; to study the distribution of the radiopaque agent in the parenchymatous organs, as well as blood and lymphatic vessels. The study was conducted at the Omsk State Agrarian University, as well as in the clinic functioning at the university. For the study, 10 sexually mature male rabbits were selected, kept in optimal conditions and feeding, which excluded the influence of external factors on the study results. Histological, morphological, hematological and statistical research methods were used. The changes observed in the testis and epididymis are related to the general reaction to the administration of the radiocontrast agent. Blood filling and edema indicate reactive vasodilation in response to the administration of the agent, which is important to consider when planning diagnostic procedures using radiocontrast agents. No damage or degenerative changes were observed that could indicate a toxic effect of the contrast agent on reproductive function or the structural integrity of the testes. The study showed the preservation of the structure of the seminiferous tubules, spermatogenic cells were within the physiological norm, however, in some samples, an increase in the lumen between the basement membrane of the tubules and the surrounding tissue was found. An increase in a number of parameters, especially those related to the circulatory system, microcirculation and the coagulation system, emphasizes the need for caution when using radiocontrast agents.

Keywords: rabbit, rabbit morphology, radiocontrast agents, testis, vas deferens, blood

For citation: Demyantsev VA, Nikiforov VN, Telenkov VN, et al. Use of radiocontrast agents in morphological studies in rabbits and their effect on blood cells. *Bulletin of KSAU*. 2025;(3):161-174. (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2025-3-161-174.

Введение. Рентгеноконтрастные средства, применяемые для исследований в ветеринарной медицине, оказывают определенное влияние на организм животного. При этом важным аспектом является обеспечение безопасности и эффективности использования этих препаратов в клинической практике [1]. Эти средства играют ключевую роль в современной диагностике и клинической анатомии, позволяя осуществлять визуализацию различных органов с высокой точностью [2]. Одним из них является ионное рентгеноконтрастное средство «Тразограф®», широко используемое для улучшения качества рентгенограмм. Важно понимать влияние его действующего начала на различные системы

организма животных, а также возможность возникновения потенциальных нежелательных явлений [1, 3, 4].

Рентгеноконтрастные средства подразделяются на ионные и неионные, а также на водорастворимые и жирорастворимые. Наиболее часто используются водорастворимые неионные средства благодаря их меньшей токсичности и лучшей переносимости. Основным действующим компонентом рентгеноконтрастных средств являются соединения на основе йода, обладающие высокой плотностью, что обеспечивает контрастность изображения. Однако йодированные соединения имеют определенные побочные эффекты, включая возможное влияние на обмен ве-

ществ и функции эндокринной системы, что может опосредованно воздействовать на репродуктивную систему [1].

Рентгеноконтрастные средства могут вызывать оксидативный стресс, который является ключевым фактором повреждения тканей. Установлено, что активные формы кислорода, образующиеся при метаболизме йодированных средств, способны нарушать работу клеточных структур, включая мембраны, белки и ДНК. Для репродуктивной системы это особенно важно, так как спермии чрезвычайно чувствительны к окислительному повреждению из-за высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот в мембранах [2].

Результаты исследований на животных показывают, что воздействие рентгеноконтрастных средств может приводить к изменениям в морфологии семенников, снижению качества спермы и нарушению гормонального фона. Например, в эксперименте с крысами было показано, что введение ионных рентгеноконтрастных средств вызывает дегенеративные изменения в клетках Лейдига, что приводит к снижению уровня тестостерона. Подобные изменения могут негативно сказаться на сперматогенезе [5].

Оксидативный стресс, вызванный рентгеноконтрастными средствами, напрямую влияет на сперматогенез. Нарушение баланса между про- и антиоксидантными системами в тканях семенников может привести к гибели клеток сперматогенного эпителия. Это, в свою очередь, приводит к снижению концентрации, подвижности и жизнеспособности сперматозоидов. В литературе подчеркивается необходимость применения антиоксидантов для снижения негативного воздействия рентгеноконтрастных средств.

Известно, что половая система тесно связана с эндокринной регуляцией. Рентгеноконтрастные средства могут опосредованно влиять на уровень гонадотропных гормонов, изменяя работу гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. В экспериментах на кроликах было показано, что длительное использование рентгеноконтрастных средств снижает уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что отражается на функции семенников [1].

Интенсивность и характер повреждений, вызванных рентгеноконтрастными средствами, зависят от их дозы, вида и длительности приме-

нения. Ионные рентгеноконтрастные средства, как правило, обладают большей токсичностью, чем неионные. Кроме того, важно учитывать видовую специфичность, так как чувствительность к воздействию рентгеноконтрастных средств может варьироваться у различных животных.

С целью минимизации негативного влияния рентгеноконтрастных средств на репродуктивную систему в исследованиях предлагаются различные защитные стратегии. Одним из перспективных подходов является использование антиоксидантов, таких как витамин Е, селен и N-ацетилцистеин, которые снижают уровень оксидативного стресса. Также важным является строгий контроль дозировки и выбор менее токсичных рентгеноконтрастных средств.

Современная ветеринарная и медицинская диагностика неразрывно связана с применением рентгеноконтрастных средств, которые обеспечивают высокое качество визуализации внутренних органов и тканей. Однако, несмотря на их повсеместное использование, влияние рентгеноконтрастных средств на репродуктивное здоровье самцов животных остается малоизученным. Репродуктивная система, особенно у самцов, является крайне чувствительной к воздействию экзогенных факторов, включая фармакологические агенты. В условиях нарастающего применения контрастных средств в клинической практике остро встает вопрос о их возможных побочных эффектах, включая оксидативное повреждение тканей и нарушение сперматогенеза [2].

Рентгеновские исследования у мелких животных на доклинической стадии являются инструментом биологических, медицинских и ветеринарных исследований для визуализации в реальном времени. Этот метод экономически достаточно эффективен, быстр и позволяет получать изображения с высоким разрешением. Введение биосовместимого рентгеноконтрастного вещества при клинкоанатомическом исследовании позволяет очертить кровеносные, лимфатические сосуды и внутренние органы. При этом основное ограничение заключается в низкой эффективности или токсичности контрастных веществ. Более того, для предотвращения их быстрого почечного клиренса контрастные

вещества должны быть скрытыми наночастичными системами [6].

Химический состав и физико-химические свойства рентгеноконтрастного средства будут обуславливать пути их поглощения и выведения, и поэтому все биологические жидкости, органы и ткани через этот путь выведения будут контрастироваться. В настоящее время технологии, играющие на свойствах наночастиц [6], направлены на то, чтобы повлиять на эти биологические пути, чтобы вызвать их накопление на заданных целевых участках или органах. В зависимости от применяемых методологий, используя или не используя действие иммунной системы, естественный ответ организма, такой как поглощение гепатоцитами или усиленный эффект проницаемости и удержания, или даже накопление за счет лигандно-рецепторных взаимодействий, называется пассивной или активной целевой визуализацией.

Фармакокинетика и универсальность этих средств кажутся особенно выгодными для решения универсальных биомедицинских исследовательских задач. Современные исследования позволяют предложить контрастные вещества со свойствами, накапливающимися в органе.

За последнее столетие основной прогресс гуманитарной и ветеринарной медицины заключается в развитии медицинской визуализации. Независимо от технологии визуализации (рентгеновская или компьютерная томография (КТ), эхография, магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) и оптическая визуализация) принцип остается тем же: построить двухмерное (2D) или трехмерное (3D) изображение, содержащее полезную информацию благодаря контрасту внутри изображения, подчеркивающему физиологию или метаболизм пациента. В случае, когда контраст присутствует естественным образом, он, как правило, улучшается с помощью введения контрастных веществ. Затем динамическое поведение контрастных веществ в организме позволяет наблюдать анатомическую или патологическую структуру, невидимую без контрастного вещества. С другой стороны, несмотря на высокую эффективность инструментов визуализации, ограничение визуализации исходит от контрастных веществ,

имеющих плохие контрастные свойства или в основном демонстрирующих немалую токсичность [7]. Кроме того, в последние годы были разработаны приборы специально для мелких лабораторных животных, для доклинических исследований, в частности в области онкологии. Эта технология позволяет сократить количество животных для экспериментальных протоколов в соответствии с этическими принципами экспериментов на животных. Некоторые другие ограничения доклинической визуализации заключаются не только в стоимости томографов и специфических контрастных веществ, но и в их токсичности. Оптический метод визуализации (например, флуоресценция) имеет очень низкое проникновение сигнала в организм, что является основным ограничением этой технологии для мелких лабораторных животных. Более того, низкое пространственное разрешение и отсутствие сигнала для немеченых тканей не позволяют получать анатомические изображения только с помощью оптического метода. Именно поэтому решение для предоставления полного решения проходит через его объединение с другим методом. В этом отношении 43 % изображений являются мультимодальными [6, 7]. Рентгеновская компьютерная томография является очень интересным компромиссом между стоимостью томографа и разрешением, но все еще слишком ограничена из-за контрастных веществ. Биологическое нацеливание контрастных агентов способствует эффективности свойств визуализации продукта, а также снижает вводимое количество, и следовательно, токсичность и цену. Кроме того, и в более общем плане нацеливание на ткани, органы или патологии обеспечивает еще одно измерение применения контрастных агентов. Одна из конечных целей может быть найдена в медицинских достижениях, таких как мини-инвазивная или неинвазивная хирургия с визуальным контролем, состоящая в оперировании пациента с использованием трехмерного медицинского изображения для руководства хирургом или автоматизированной роботизированной системой.

Контрастные агенты для рентгеновской визуализации сегодня становятся очень актуальной проблемой, поскольку коммерчески доступные решения не являются по-настоящему удовлетворительными. Контрастные вещества, ко-

торые в настоящее время используются для людей и животных, представляют собой йодированные водорастворимые молекулы. Эти молекулы имеют некоторые хорошо известные ограничения, такие как быстрый почечный клиренс и острая почечная токсичность, что делает их несовместимыми для некоторых приложений, в частности для хирургии под контролем изображений для мелких лабораторных животных. Контрастные средства быстро выводятся из организма мелкого лабораторного животного – менее чем за 10 секунд, в то время как при исследовании требуется не менее 1 минуты для завершения получения данных. Именно по этой причине многие исследовательские усилия последнего десятилетия были направлены на разработку специальных продуктов с целью увеличения времени пребывания в кровотоке контрастных веществ. Их оптимизированные свойства можно легко суммировать в четырех пунктах следующим образом [6, 7]:

1. Контрастное вещество должно иметь достаточно высокий размер, чтобы уменьшить или избежать почечного клиренса: рентгеноконтрастные атомы должны быть инкапсулированы в наночастицы с идеальным размером около 100 нм.

2. Эти наночастицы должны иметь функционализированную поверхность, придающую свойства скрытности, что обычно делается с помощью прививки гидрофильного вещества, такого как полиэтиленгликоль.

3. Загрузка контрастных атомов должна быть достаточно высокой, чтобы позволить их использование в качестве контрастного агента.

4. Контрастный агент должен быть нетоксичным, с одной стороны, и не должен изменять биологический метаболизм после их введения (что имеет место сегодня с доступными в настоящее время доклиническими контрастными агентами).

В настоящее время разработаны специальные доступные контрастные вещества, которые демонстрируют время циркуляции в пуле крови около 4 часов, прежде чем постепенно выводятся печенью через желчную систему в течение 7 дней. Такой продукт представлял бы значительное преимущество для всех процедур миниинвазивной хирургии под контролем изображений, поскольку все изображения, необходимые для операции, могут быть получены всего за

одно введение контрастных веществ и без ассоциированной потенциальной почечной токсичности. Однако токсичность всех доступных продуктов не является незначительной и запрещает любую транспозицию, а текущая высокая цена ограничивает их использование для доклинических исследований [7].

Несколько новых стратегий формулирования таких контрастных агентов на основе наночастиц для доклинической визуализации были предприняты в течение нескольких десятилетий, что привело к появлению реалистичных решений, соответствующих описанным спецификациям. Сейчас предлагается любое «идеальное» решение, то есть каждое из них представляет собой ограничивающий недостаток, такой как многоступенчатая химия, многоступенчатый процесс формулирования, низкая концентрация контрастных атомов, значительная токсичность или плохая биосовместимость [6, 7].

Новые решения будут найдены в оптимизации этих последних достижений, и это проходит через упрощение формул и увеличение коэффициента инкапсуляции контрастного агента, что означает, что количество для инъекции также уменьшается, что напрямую приводит к снижению токсичности и побочных эффектов. В этом контексте нацеливание наночастиц на конкретные органы не только способствует оптимизации, описанной выше, уменьшая количество контрастного вещества, необходимое для получения пригодного сигнала, но и открывает новое измерение, позволяющее выделить биологические области, которые не могут быть специально различимы с помощью классического контрастного вещества, даже в одном и том же органе, например в печени [6, 8]. В случае обнаружения опухолей в лимфатических узлах целевая визуализация показала значительные предварительные результаты, что делает эту технологию весьма перспективной для расширенной диагностики и хирургии под визуальным контролем.

Таргетная визуализация является важной задачей во многих областях медицины. В последние годы были опубликованы исследовательские работы по таргетной визуализации. Вероятно, это связано со сложностью задачи, включая выполнение четырех пунктов, описанных выше, а также с контролем наночастиц.

Идея состоит в том, чтобы позволить исследователю находить экспериментальные решения, легко воспроизводимые в функции биологической цели, типа наноносителя и технологии визуализации.

Рентгеновская визуализация считается хорошим экономически эффективным компромиссом, способным обеспечить высокую пропускную способность и адекватное 3D-разрешение [6]. Микро-КТ – это технология трехмерной рентгенографической визуализации, имеющая многочисленные преимущества, такие как неинвазивное высокое пространственное разрешение, позволяющее применять ее к небольшим лабораторным животным [7].

Клинически растворимые в воде контрастные вещества после инъекции должны усиливать контраст в желаемой биологической мишени, то есть в кровяном русле, органе, ткани или определенном месте. Во всех случаях следует избегать их быстрого выведения из организма [6, 8, 9].

Преимущественное пассивное накопление в тканях связано с поверхностными свойствами и размером наночастиц. Таким образом, это явление может вызывать различия в накоплении контрастного агента между здоровыми и поврежденными тканями и, следовательно, может раскрывать структурную информацию о поражениях. Более удобный подход заключается в прямой визуализации участков органов, связан с природой и их местоположением, а также с доступными контрастными веществами [7].

В условиях глобального роста промышленного животноводства и необходимости сохранения высокой репродуктивной способности племенного стада изучение безопасности рентгеноконтрастных средств становится особенно актуальным. Результаты таких исследований имеют практическое значение как для ветеринарной медицины, так и для биомедицины, так как позволяют не только повысить эффективность диагностики, но и минимизировать риски для репродуктивного здоровья.

Вопрос о безопасности применения рентгеноконтрастных средств в аспекте их возможного воздействия на фертильность и морфофункциональное состояние половых органов требует более глубокого анализа.

Цель исследования – изучить влияние ионного рентгеноконтрастного средства «Тразограф®» на органы размножения и морфологический состав крови.

Задачи: оценить влияние рентгеноконтрастного средства «Тразограф®» на семенник и семявыносящие пути у кролика; изучить влияние рентгеноконтрастного средства «Тразограф®» на морфологический состав крови; изучить распределение рентгеноконтрастного средства в паренхиматозных органах, а также кровеносных и лимфатических сосудах.

Объекты и методы. Исследование выполнялось на базе кафедры анатомии, гистологии, физиологии и патологической анатомии Омского государственного аграрного университета, а также в клинике, функционирующей при университете. Для изучения были отобраны 10 половозрелых самцов кроликов, находящихся в условиях оптимального содержания и кормления, что позволило исключить влияние внешних факторов на результаты исследования.

Для подготовки гистологических препаратов были соблюдены все этапы стандартной методики. Биологический материал, отобранный сразу после эвтаназии животных, фиксировался в 10 % растворе нейтрального формалина с добавлением буфера, что обеспечивало сохранность тканей. Процесс фиксации проводился при комнатной температуре в течение 24 ч. Окончательный этап включал заливку тканей в парафиновые блоки для дальнейшего нарезания.

Срезы толщиной 5–6 мкм готовились с использованием микротомы высокой точности, что гарантировало однородность и качество исследуемых образцов. Для окрашивания срезов применялись два основных метода: метод Ван-Гизона, который позволял детализировать соединительную ткань, и классическое окрашивание гематоксилином и эозином, предоставляющее общее представление о микроструктуре тканей. Эти методики дали возможность выявить морфологические особенности и провести сравнительный анализ клеточных изменений.

Для оценки гематологических параметров использовался автоматический анализатор крови Herna Screen Vet. Все исследования проводились с использованием сертифицированных реагентов от производителя HOSPITEX DIAGNOSTICS.

Результаты и их обсуждение. Микроскопическое исследование показало сохранение структуры семенных канальцев. Сперматогенные клетки находились в нормальном состоянии, однако в некоторых образцах обнаружено увеличение просвета между базальной мембраной канальцев и окружающей тканью, что может быть косвенным признаком временного перераспределения жидкостной составляющей в ткани.

Выявленные изменения носили обратимый характер и не приводили к нарушению целостности тканей семенника. Тем не менее увеличение сосудистой проницаемости и кровотока может стать основой для временного дисбаланса в работе органа. Это подчеркивает необходи-

мость дальнейшего исследования потенциальных эффектов рентгеноконтрастных веществ на репродуктивную систему самцов, особенно при их многократном применении.

В рамках изучения влияния рентгеноконтрастного средства «Тразограф®» на семенники зайцеобразных животных были выявлены существенные изменения в структуре органа, преимущественно затрагивающие сосудистую систему стромы. После введения препарата наблюдалось значительное увеличение кровенаполненности внутрисеменных артерий и венозных капилляров, что свидетельствует о реактивных процессах сосудистого расширения в ответ на инъекцию контрастного средства (рис. 1).

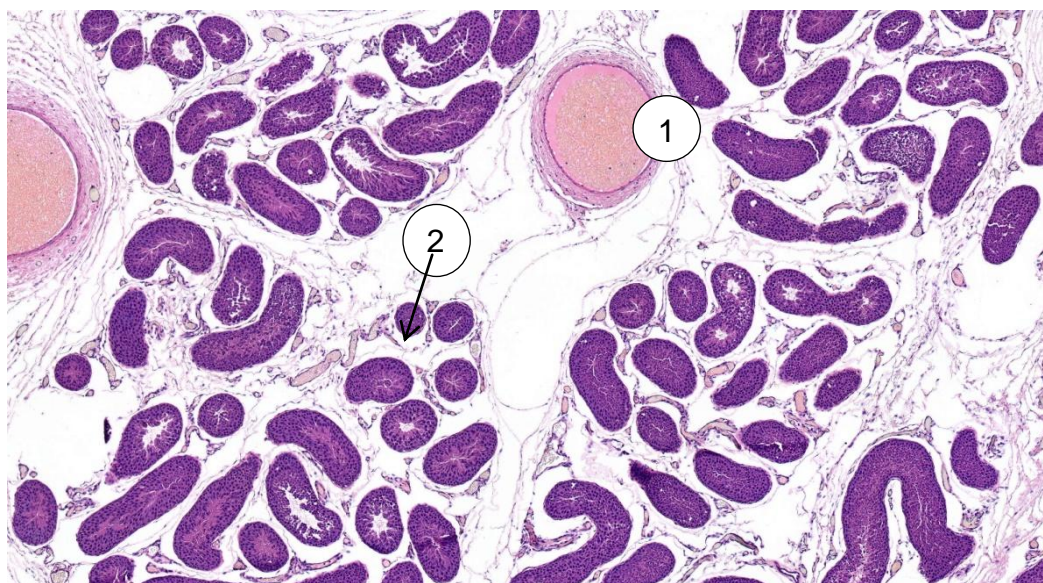


Рис. 1. Отек интерстициальной ткани в семеннике кролика. Гематоксилин и эозин. Об. ×10, ок. 10: 1 – внутрисеменные артерии; 2 – венозные сосуды

Swelling of interstitial tissue in rabbit testis. Hematoxylin and eosin. Vol. ×10, approx. 10: 1 – intraseminal arteries; 2 – venous vessels

Гистологическое исследование показало, что диаметр артерий и венозных сосудов внутри семенника увеличивался, сопровождаясь гиперемией, что указывает на усиление локального кровотока. Это могло быть связано с изменениями в тонусе сосудов, вызванными влиянием компонентов «Тразограф®» на эндотелий. В ряде случаев отмечалась отечность интерстициальной ткани (рис. 2). Это свидетельствует о местной реакции на увеличение количества межклеточной жидкости, вызванной введением

контрастного средства. Отмечено также усиление васкуляризации в области семенных канальцев. Увеличение кровенаполнения в этих зонах может быть обусловлено адаптивной реакцией, направленной на компенсацию изменений, вызванных осмотическими свойствами контрастного средства. При этом в стенках сосудов не выявлено признаков разрушения или деструкции, что указывает на функциональный, а не патологический характер изменений.

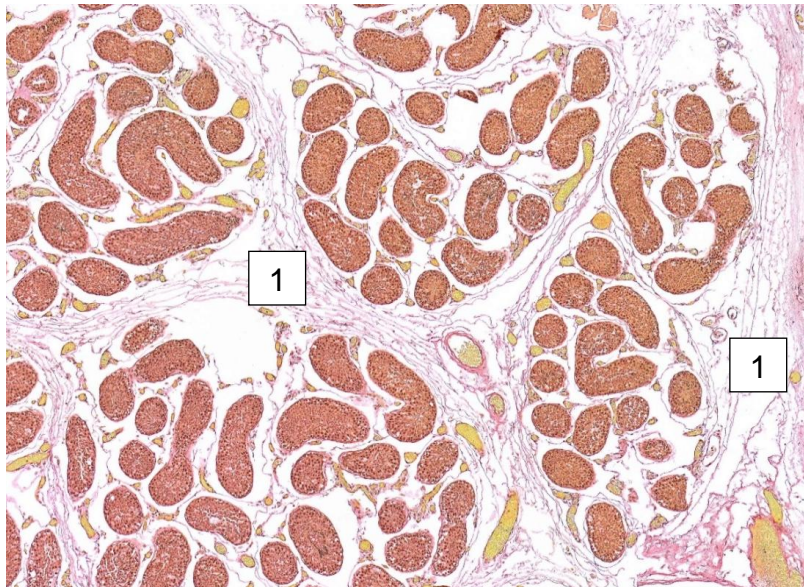


Рис. 2. Семенник кролика. Ван-Гизон. Об. ×20, ок. 10: 1 – интерстициальная ткань

Rabbit testis. Van Gieson. Vol. ×20, approx. 10: 1 – interstitial tissue

В рамках нашего исследования была проведена оценка морфологических изменений извитых семенных канальцев семенников кроликов после внутриорганного введения рентгеноконтрастного средства «Тразограф®».

Исследование показало сохранение структуры семенных канальцев, сперматогенные клетки находились в физиологической норме, однако в

некоторых образцах обнаружено увеличение просвета между базальной мембраной канальцев и окружающей тканью, что может быть косвенным признаком временного перераспределения жидкостной составляющей в ткани (рис. 3), на что также указывается в проведенных ранее исследованиях [5, 6].

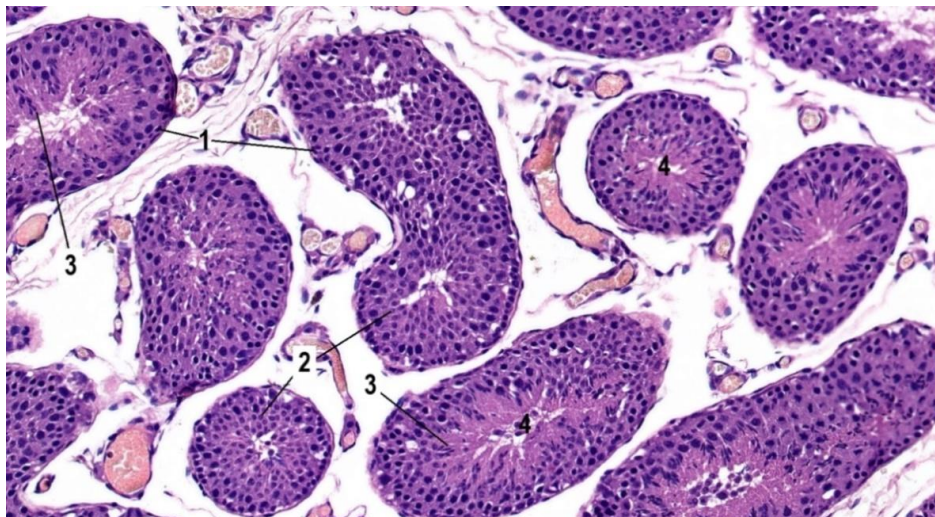
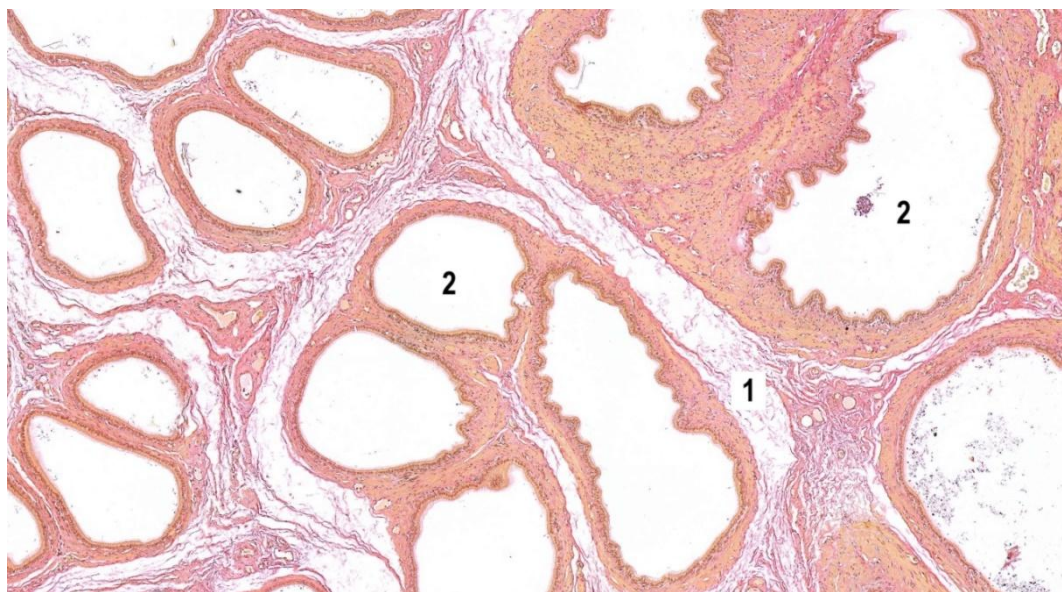


Рис. 3. Сперматогенный эпителий семенника кролика после введения рентгеноконтрастного средства «Тразограф®». Гематоксилин и эозин. Об. ×20, ок. 10: 1 – сперматогонии; 2 – сперматоциты; 3 – сперматиды; 4 – спермии

Spermatogenic epithelium of rabbit testis after administration of radiopaque agent "Trazograf®". Hematoxylin and eosin. Vol. ×20, approx. 10: 1 – spermatogonia; 2 – spermatocytes; 3 – spermatids; 4 – sperm

Выявленные изменения носили обратимый характер и не приводили к нарушению целостности тканей семенника. Тем не менее увеличение сосудистой проницаемости и кровотока может стать основой для временного дисбаланса в работе органа. Это подчеркивает необходимость дальнейшего исследования потенциальных эффектов рентгеноконтрастных средств на репродуктивную систему самцов, особенно при их многократном применении.

После введения кроликам рентгеноконтрастного средства «Тразограф®» в придатке семенника регистрировались определенные изменения. Наблюдалась кровенаполненность венозных капилляров придатка семенника. Отмечены незначительные изменения в структурах перегородок придатка, аналогичные тем, что были отмечены нами в семенниках, а именно – признаки отека интерстициальной ткани (рис. 4).



*Рис. 4. Придаток семенника кролика. Ван-Гизон. Об. ×20, ок. 10:
1 – интерстициальная ткань; 2 – просвет протока придатка*

*Appendage of a rabbit testis. Van Gieson. Vol. ×20, approx. 10:
1 – interstitial tissue, 2 – the lumen of the duct of the appendage*

В рамках проведенного исследования было изучено воздействие рентгеноконтрастного средства «Тразограф®» на основные морфологические параметры крови как до, так и после его введения. Для оценки изменений использовались ключевые гематологические показатели [3, 4].

Результаты анализа продемонстрировали статистически значимые изменения большинства исследуемых параметров после введения «Тразографа®». Уровень гемоглобина (HGB) увеличился на 9,00 %, что свидетельствует о повышении кислородной емкости крови.

Количество эритроцитов (RBC) возросло на 12,81 %, а гематокрит (HCT), отражающий процентное содержание форменных элементов в крови, увеличился на 12,16 %. Эти изменения

могут быть связаны с усилением транспортной функции крови и изменением ее вязкости [9].

Отмечено значительное увеличение уровня лейкоцитов (WBC) на 12,95 %, что, вероятно, связано с активацией иммунной системы в ответ на введение препарата. Количество тромбоцитов (PLT) показало наиболее выраженный рост – на 68,74 %, что может свидетельствовать об активации тромбоцитарного звена гемостаза и усилении свертывающей способности крови [10].

В то же время наблюдалось умеренное снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) на 2,35 % и средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) на 0,59 %. Подробные результаты представлены в таблице.

**Морфологические показатели крови кроликов до и после применения
рентгеноконтрастного средства «Тразограф®»
Morphological parameters of rabbit blood before and after using the X-ray
contrast agent Trazograf®**

Показатель	До введения «Тразограф®»	После введения «Тразограф®» (48 ч)	Референтный интервал
Гемоглобин (HGB), g/L	104,40±8,38*	113,80±11,27*	105–170
Эритроциты (RBC), 10 ¹² /L	5,23±0,49*	5,90±0,36*	5–7,6
Гематокрит (HCT), %	30,10±3,51*	33,76±1,16	31–46
Лейкоциты (WBC), 10 ⁹ /L	7,72±1,60*	8,72±2,77*	5,2–13,5
Тромбоциты (PLT), 10 ⁹ /L	366,00±97,55*	617,60±114,97*	100–712
Средний объем эритроцита (MCV), fL	60,12±1,11	63,06±3,13	56,8–66,5
Средний гемоглобин эритроцита (MCH), Pg	23,80±0,64	23,24±1,39*	20,1–25,1
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), g/L	339,60±13,42	337,60±24,41*	320–370

* Достоверность между группами животных составляет $P > 0,05$.

Введение рентгеноконтрастного вещества «Тразограф®» оказало выраженное влияние на морфологический состав крови кроликов, что подтверждается значительными изменениями гематологических параметров.

Резкий рост количества тромбоцитов (PLT) (рис. 5) может быть связан с активацией свертывающей системы крови в ответ на введение препарата. Гиперосмолярность контрастных

веществ стимулирует высвобождение тромбоцитов из костного мозга и периферических депо. Такой эффект может быть также связан с временной эндотелиальной дисфункцией, стимулирующей агрегацию тромбоцитов. Это может указывать на потенциальное влияние препарата на процессы тромбопоэза, на что также обращали внимание авторы, использовавшие препарата урографин-76 [11, 12].



Рис. 5. Изменения со стороны системы свертывания крови у кроликов, 10⁹/L

Changes in the blood coagulation system in rabbits, 10⁹/L

Рост гемоглобина (HGB), количества эритроцитов (RBC) и гематокрита (HCT) может быть связан с физиологической реакцией организма на введение препарата. Некоторые исследования указывают, что введение рентгеноконтрастных веществ стимулирует кратковременный выброс эритроцитов из депо (селезенка) в кровь, что сопровождается повышением концентрации гемоглобина и гематокрита. Такие изменения могут быть обусловлены влиянием гиперосмолярности контрастного вещества на объем циркулирующей плазмы. Таким образом, наблюдаемый эффект, вероятно, имеет как физиологическую, так и биохимическую природу [13].

Увеличение количества лейкоцитов (WBC) после введения препарата «Тразограф®» может указывать на активацию иммунной системы в ответ на возможное раздражение или стресс, вызванный препаратом. Это согласуется с выводами авторов, исследовавших иммунный ответ на рентгеноконтрастные вещества у животных. Повышение WBC может быть следствием незначительного воспалительного процесса, вызванного введением гиперосмолярного контраста [14].

Умеренное снижение среднего содержания и концентрации гемоглобина в эритроцитах свидетельствует о возможном перераспределении железа в организме или временной осмотической изменчивости клеток. Исследования показывают, что гиперосмолярные контрасты могут вызывать дегидратацию эритроцитов. Это снижение может также объясняться быстрым включением «молодых» эритроцитов с меньшим содержанием гемоглобина в общий кровоток [15].

Результаты подтверждают многоаспектное влияние препарата «Тразограф®» на морфологические показатели крови. Динамика изменений указывает на то, что рентгеноконтрастные вещества вызывают комплексную реакцию организма, включающую стимуляцию эритропоэза, активацию иммунной и свертывающей систем, а также осмотическую перестройку клеток. Однако интерпретация данных требует учета различных факторов, таких как осмолярность, доза препарата и индивидуальные особенности животных. Для подтверждения выявленных закономерностей и минимизации вероятности побочных эффектов требуется дальнейшее изучение механизмов действия подобных препаратов [16].

Увеличение ряда показателей, особенно связанных с системой кровообращения, микроциркуляцией и системой свертывания, подчеркивает необходимость осторожности при применении рентгеноконтрастных средств. Стоит отметить, что изменения со стороны системы свертывания крови были близки к высшему значению нормы для данного вида животных, что подчеркивает необходимость учитывать эти изменения при интерпретации результатов исследований.

Заключение. Как свидетельствуют данные современных исследований, разработка контрастных агентов на основе наночастиц представляется довольно сложной, поскольку она включает в себя множество взаимосвязанных параметров, что будет зависеть от типа носителя, а также от целевого применения.

Наночастичные контрастные агенты играют важную роль в исследовании структурных и функциональных особенностей органов у мелких животных. Они показывают длительное время циркуляции в кровотоке и делают возможным визуализацию с помощью их пассивного транспорта к целевым участкам.

Рентгенографические исследования широко используются в ветеринарной и гуманитарной медицине, экономически эффективны, позволяют быстро и точно получить данные двух- и трехмерной рентгенографической визуализации органов мелких животных. Основным ограничением зачастую является низкая эффективность или токсичность имеющихся в настоящее время рентгеноконтрастных средств. В перспективе эффективные контрастные вещества должны быть скрыты наночастичными системами для предотвращения их быстрого почечного клиренса, высоко загруженными рентгеноконтрастными материалами, стабильными и с контролируемыми свойствами поверхности.

Изменения, наблюдаемые в семеннике и придатке, связаны с общей реакцией на введение рентгеноконтрастного средства. Кровенаполненность внутриорганных сосудов и отек интерстициальной ткани являются признаками увеличения количества межтканевой жидкости, связанной с реакцией организма на повышение осмотического давления в тканях, что важно учитывать при планировании проведения процедур с использованием рентгеноконтрастных средств. Не наблюдалось повреждений или де-

генеративных изменений, которые могли бы указывать на отрицательное воздействие контрастного средства на репродуктивную функцию или структурную целостность семенников. В клетках сперматогенного эпителия (сперматогонии, сперматоциты, ранние и поздние сперматиды, спермии) морфологических изменений нами не выявлено.

Гематологический анализ показал увеличение концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, гематокрита, а также уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Эти изменения, в частности значительное увеличение тромбоцитов на 68,74 %, свидетельствуют об активации системы гемостаза и иммунной системы. Одновременно было отмечено умеренное снижение среднего содержания и концентрации гемогло-

бина в эритроцитах, что может быть вызвано перераспределением функциональных ресурсов организма.

В целом выявленные эффекты свидетельствуют, что введение «Тразографа®» вызывает временные физиологические изменения, направленные на поддержание гомеостаза. Значительное увеличение ряда показателей, особенно связанных с системой кровообращения и микроциркуляцией, подчеркивает необходимость осторожности при применении рентгеноконтрастных препаратов. Это важно учитывать как в исследовательской работе, так и в клинической практике, особенно в случае повторного использования контрастных средств или при наличии у пациентов сопутствующих патологий.

Список источников

1. Aspelin P., Stacul F., Thomsen H.S., et al. Members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Effects of iodinated contrast media on blood and endothelium // *Eur Radiol.* 2006. Vol. 16, No. 5. P. 1041–1049. DOI: 10.1007/s00330-005-0081-5. PMID: 16395531. EDN: TQHYMR.
2. Meomartino L., Greco A., Di Giancamillo M., et al. Imaging techniques in Veterinary Medicine. Part I: Radiography and Ultrasonography // *Eur J Radiol Open.* 2021. Vol. 8. P. 100382. DOI: 10.1016/j.ejro.2021.100382. PMID: 34712745. PMCID: PMC8529508. EDN: IYSUMP.
3. Снитко И.О., Мелешков С.Ф., Дорофеева В.П. Влияние ионного рентгеноконтрастного препарата на некоторые гематологические и биохимические показатели крови на фоне острой задержки мочи у кроликов. В сб.: Перспективные технологии в аграрном производстве: сб. мат-лов междунар. науч.-практ. конф. (Омск, 27 июля 2021 г.). Омск, 2021. С. 414–417.
4. Снитко И.О., Мелешков С.Ф., Дорофеева В.П. Влияние ионного рентгеноконтрастного средства на морфофункциональное состояние почек у кроликов при экспериментальной задержке мочи // *Вестник Омского государственного аграрного университета.* 2021. № 3 (43). С. 77–85. DOI: 10.48136/2222-0364_2021_3_77. EDN: HYRRZD.
5. Демьянцев В.А., Теленков В.Н., Хонин Г.А. Морфофункциональные особенности гонад самцов кунных и псовых в сезон покоя // *Вестник КрасГАУ.* 2023. № 5 (194). С. 119–126. DOI: 10.36718/1819-4036-2023-5-119-126. DOI: 10.36718/1819-4036-2023-5-119-126. EDN: VEHPDH.
6. Li X., Anton N., Zuber G., et al. Contrast agents for preclinical targeted X-ray imaging // *Adv Drug Deliv Rev.* 2014. Vol. 76. P. 116–133. DOI: 10.1016/j.addr.2014.07.013. PMID: 25086373.
7. Wallyn J., Anton N., Akram S., et al. Biomedical Imaging: Principles, Technologies, Clinical Aspects, Contrast Agents, Limitations and Future Trends in Nanomedicines // *Pharm Res.* 2019. Vol. 36(6). P. 78. DOI: 10.1007/s11095-019-2608-5. PMID: 30945009. EDN: EDVUOD.
8. Демьянцев В.А., Теленков В.Н., Хонин Г.А. Морфофункциональные особенности семявыносящих путей и их сфинктерных систем у пушных зверей // *Вестник Омского государственного аграрного университета.* 2023. № 2 (50). С. 101–108. EDN: JEFZCW.
9. Казиев Ж.И., Тулепова Г.К., Тлеуалиева Т.Е., и др. Влияние рентгеноконтрастных средств урографин-76 и омнипак-300 в различных концентрациях на некоторые показатели свертывающей системы крови у кроликов // *Актуальные научные исследования в современном мире.* 2018. № 1-8 (33). С. 44–48. EDN: YNLSYS.
10. Казиев Ж.И., Тулепова Г.К. Влияние ионного и неионного рентгеноконтрастных средств в различных концентрациях на некоторые показатели свертывающей системы крови у кроликов //

- Актуальные научные исследования в современном мире. 2017. № 7-3 (27). С. 141–145. EDN: ZHHZQJ.
11. Казиев Ж.И., Заманбеков Н.А., Камбарбеков А.Т. Влияние урографин-76 и омнипак-300 в различных концентрациях на содержание тимоловой пробы до и после интоксикации CCL4. В сб.: Актуальные вопросы современной науки : сб. статей по мат-лам XVIII междунар. науч.-практ. конф. (Томск, 13 февраля 2019 г.). Ч. 1 (2). Томск: Дендра, 2019. С. 119–124. EDN: VYЕСAK.
 12. Ураков А.Л., Лукоянов И.А. Осмотическая активность и клеточная токсичность урографина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 8-4. С. 65–68. EDN: SHHQHJ.
 13. Bitto I.I., Gemade M. Preliminary investigations on the effect of pawpaw peel meal on growth, visceral organs and haematology of male rabbits // Global Journal of Pure and Applied Sciences. 2001. Т. 7, № 4. С. 621–625.
 14. Batool S., Iqbal R. Effect of isoflavone (SOY) on histopathology of reproductive organs of rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) // Pure and Applied Biology. 2020. Т. 9, № 1. С. 925–935. DOI: 10.19045/bspab.2020.90097. EDN: LBRYGO.
 15. Cardoso J.R., Mondadori R.G., Bianchini E., et al. Effects of chronic treatment with soy-derived isoflavones on reproductive health of male rabbits // Academia. 2000.
 16. Ebeid T.A., El-Refaiy A. I. Long-term effects of silver nanoparticles on reproductive activity of rabbit bucks // Nanotoxicology. 2014. Т. 8 (sup.1). С. 67–76.

References

1. Aspelin P, Stacul F, Thomsen HS, et al. Members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Effects of iodinated contrast media on blood and endothelium. *Eur Radiol*. 2006;16(5):1041-1049. DOI: 10.1007/s00330-005-0081-5. PMID: 16395531. EDN: TQHYMR.
2. Meomartino L, Greco A, Di Giancamillo M, et al. Imaging techniques in Veterinary Medicine. Part I: Radiography and Ultrasonography. *Eur J Radiol Open*. 2021;8:100382. DOI: 10.1016/j.ejro.2021.100382. PMID: 34712745. PMCID: PMC8529508. EDN: IYSUMP.
3. Snitko IO, Meleshkov SF, Dorofeeva VP. Vliyanie ionnogo rentgenokontrastnogo preparata na nekotorye gematologicheskie i biohimicheskie pokazateli krovi na fone ostroj zaderzhki mochi u krolikov. In: *Perspektivnye tekhnologii v agrarnom proizvodstve: sbornik materialov mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Omsk, 27 Jul 2021. Omsk, 2021. P. 414–417. (In Russ.).
4. Snitko IO, Meleshkov SF, Dorofeeva VP. The effect of an ion radiopaque agent on the morphofunctional state of the kidneys in rabbits with experimental urinary retention. *Vestnik of Omsk SAU*. 2021;(3):77-85. (In Russ.). DOI: 10.48136/2222-0364_2021_3_77. EDN: HYRRZD.
5. Demyantsev VA, Telenkov VN, Honin GA. Morphofunctional features of the gonads of the male mustelids and canids in the quiescent season. *Bulletin of KSAU*. 2023;(5):119-126. (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2023-5-119-126. EDN: VEHPDH.
6. Li X, Anton N, Zuber G, et al. Contrast agents for preclinical targeted X-ray imaging. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;76:116-133. DOI: 10.1016/j.addr.2014.07.013. PMID: 25086373.
7. Wallyn J, Anton N, Akram S, et al. Biomedical Imaging: Principles, Technologies, Clinical Aspects, Contrast Agents, Limitations and Future Trends in Nanomedicines. *Pharm Res*. 2019;36(6):78. DOI: 10.1007/s11095-019-2608-5. PMID: 30945009. EDN: EDVUOD.
8. Demyantsev VA, Telenkov VN, Khonin GA. Morphofunctional features of the vas deferens and their sphincter systems in fur animals. *Vestnik of Omsk SAU*. 2023;(2):101-108. (In Russ.). EDN: JEFZCW.
9. Kazhev Zhl, Tulepova GK, Tleualyeva TE, et al. Influence of radiopaque means urograpin-76 and omniпак-300 in various concentrations on some indicators of the blood coagulation system in rabbits. *Actual scientific research in the modern world*. 2018;(1-8):44-48. (In Russ.). EDN: YNLSYS.

10. Kazyev Zhl, Tulepova GK. The influence of ionic and non-ionic radiocontrast dye in various concentrations on some indices of blood coagulation in rabbits. *Actual scientific research in the modern world*. 2017;7-3:141-145. (In Russ.). EDN: ZHHZQJ.
11. Kaziev Zhl, Zamanbekov NA, Kambarbekov AT. Vliyanie urografin-76 i omnipak-300 v razlichnykh koncentraciyah na sodержanie timolovoj proby do i posle intoksikacii SSL4. *Aktual'nye voprosy sovremennoj nauki: sbornik statej po materialam XVIII mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii*. Tomsk, 13 Feb 2019. Ch. 1 (2). Tomsk: Dendra, 2019. P. 119–124. (In Russ.). EDN: VYECAK.
12. Urakov AL, Lukoyanov IA. Osmotic activity and cellular toxicity of urografin. *International journal of applied and fundamental research*. 2014;(8-4):65-68. (In Russ.). EDN: SHHQHJ.
13. Bitto II, Gemade M. Preliminary investigations on the effect of pawpaw peel meal on growth, visceral organs and haematology of male rabbits. *Global Journal of Pure and Applied Sciences*. 2001;7(4):621-625.
14. Batool S, Iqbal R. Effect of isoflavone (SOY) on histopathology of reproductive organs of rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Pure and Applied Biology*. 2020;9(1):925-935. DOI: 10.19045/bspab.2020.90097. EDN: LBRYGO.
15. Cardoso JR, Mondadori RG, Bianchini E, et al. Effects of chronic treatment with soy-derived isoflavones on reproductive health of male rabbits. *Biosci. J., Uberlândia*. 2007;23(1):75-82.
16. Ebeid TA, El-Refaiy AI. Long-term effects of silver nanoparti-cles on reproductive activity of rabbit bucks. *Nanotoxicology*. 2014;8 (sup.1):67-76.

Статья принята к публикации 25.09.2024 / The article accepted for publication 25.09.2024.

Информация об авторах:

Вячеслав Андреевич Демьянцев¹, ассистент кафедры анатомии, гистологии, физиологии, патологической анатомии, кандидат ветеринарных наук

Владислав Николаевич Никифоров², ассистент кафедры анатомии, гистологии, физиологии, патологической анатомии, кандидат ветеринарных наук

Владимир Николаевич Теленков³, заведующий кафедрой анатомии, гистологии, физиологии, патологической анатомии, доктор ветеринарных наук, доцент

Виктор Витальевич Марчевский⁴, аспирант кафедры анатомии, гистологии, физиологии, патологической анатомии

Татьяна Игоревна Устинова⁵, аспирант кафедры анатомии, гистологии, физиологии, патологической анатомии

Information about the authors:

Vyacheslav Andreevich Demyantsev¹, Assistant at the Department of Anatomy, Histology, Physiology, Pathological Anatomy, Candidate of Veterinary Sciences

Vladislav Nikolaevich Nikiforov², Assistant at the Department of Anatomy, Histology, Physiology, Pathological Anatomy, Candidate of Veterinary Sciences

Vladimir Nikolaevich Telenkov³, Head of the Department of Anatomy, Histology, Physiology, Pathological Anatomy, Doctor of Veterinary Sciences, Docent

Victor Vitalievich Marchevsky⁴, Postgraduate student at the Department of Anatomy, Histology, Physiology, Pathological Anatomy

Tatyana Igorevna Ustinova⁵, Postgraduate student at the Department of Anatomy, Histology, Physiology, Pathological Anatomy

