

ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПОВЕДЕНИЕ ЭМБОЛИЗИРУЮЩИХ СИСТЕМ *in vivo*

© 2022 г. О. А. Легонькова¹ *, В. В. Стаффорд^{1, 2}, А. С. Оганнисян¹,
Е. С. Жаворонок³, А. В. Панов³, Т. И. Винокурова¹, С. А. Кедик³

¹ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, г. Москва, 117997 Россия

²ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН, г. Москва, 109428 Россия

³ФГБОУ ВО МИРЭА – Российский технологический университет, г. Москва, 119571 Россия

*e-mail: oalegonkovapb@mail.ru

Поступила в редакцию 05.06.2022 г.

После доработки 09.06.2022 г.

Принята к публикации 15.06.2022 г.

В эксперименте на лабораторных животных (однопометные кролики породы шиншилла) в сравнительном аспекте было изучено влияние природы йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ на поведение эмболизирующих композиций на основе ацетата целлюлозы. Исследовали две композиции, различающиеся по используемому рентгеноконтрастному веществу: водонерастворимый Липиодол или водорастворимый Йогексол. Их влияние на параметры эмболизации оценено рентгенографическими, гистологическими, гематологическими и микроскопическими методами. Установлено, что оба состава, вне зависимости от природы рентгеноконтрастного вещества, затвердевают с большой скоростью, образуя плотные эмболы уже на расстоянии 1.5–2.0 см от места введения раствора и полностью перекрывают кровотоки не оказывая токсического действия на организм в целом. Рентгеноконтрастность эмболов с Липиодолом составляет не менее 7 сут, а эмболов с Йогексом сохраняется в течение 20 мин после введения. Эмболы с Йогексом, в отличие от таковых с Липиодолом, не “адгезируют” к стенке сосуда и вызывают активный рост эндотелиальной ткани. В результате не образуется скопление некротической ткани, а процесс эпителизации развивается там, где эмбол минимально прилегает к эндотелию сосуда. Было показано, что в случае применения Липиодола, эмболизирующий состав легче переходит в коллатерали магистрального сосуда, в то время как, в случае применения Йогексола, эмболизация происходит более целенаправленно, заполняя преимущественно целевой сосуд. Включение различных по природе рентгеноконтрастных веществ в жидкие эмболизирующие системы не влияет на их эмболизирующие свойства.

Ключевые слова: эмболизация, ацетат целлюлозы, гистология, электронная микроскопия, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества

DOI: 10.56304/S0234275822030048

Эмболизация кровеносных сосудов представляет собой их преднамеренную избирательную закупорку специально вводимыми твердыми или эластичными субстратами (эмболами) для терапии различных патологий [1, 2]. В настоящее время разработано множество эмболизирующих составов, среди которых популярность приобрели жидкие системы на основе растворов полимеров. Главное назначение полимера в таких составах заключается в создании сплошного нерастворимого в воде эмбола, блокирующего кровотоки. Полномерная основа указанных систем не особо разнообразна: из зарегистрированных медицинских изделий можно отметить сополимер этилена и винилового спирта (наиболее распространенный полимер для данного медицинского применения) [3–5], продукт полимеризации гидроксипропилметакрилата и акрилата теролигомера на основе гликолевой, молочной и 2,4,6-трийодфенолмолочной кислот [6, 7], а также йодированный эфир поливинилового спирта, где к основной цепи поливинилового спирта привиты 4-йодбензиловая и 2,3,5-трийодбензиловая группы [8, 9]. В то же время большой интерес вызывает применение ацетата целлюлозы в качестве полимерной основы жидких эмболизирующих составов [10–12].

Сформированный в кровеносном сосуде эмбол необходимо визуализировать, для чего в состав образующей его системы вводят контрастирующее вещество. В отличие от полимера и растворителя, контрастирующие вещества для эмболизирующих составов характеризуются выраженным разнообразием. Их можно подразделить на следующие категории:

Сформированный в кровеносном сосуде эмбол необходимо визуализировать, для чего в состав образующей его системы вводят контрастирующее вещество. В отличие от полимера и растворителя, контрастирующие вещества для эмболизирующих составов характеризуются выраженным разнообразием. Их можно подразделить на следующие категории:

– **порошки металлов** – прежде всего, микронизированный тяжелый металл тантал. Данный агент легко визуализируется и обеспечивает постоянную продолжительную контрастность эмбола, однако в диметилсульфоксиде, часто используемом в качестве растворителя для полимерной составляющей, порошок тантала нерастворим, и не образует агрегативностабильной дисперсии. По этой причине включающие его эмболизирующие агенты перед использованием необходимо встряхивать в течение не менее 20 мин, что не очень удобно [13]. Неравномерное диспергирование тантала в растворе полимера является причиной артефактов при последующей визуализации эмбола в организме пациента [14]. Кроме того, порошок этого металла, имеющий черный цвет, может просвечивать сквозь слои кожи и вызывать окрашивание, подобное татуировке [15]. Авторы последней работы свидетельствуют также, что применение порошка тантала несовместимо с некоторыми методами лечения – например, терапия радиочастотной абляцией участка вблизи эмболизированной области может вызвать искру между металлическими частицами [15];

– **йодированные органические соединения** являются наиболее часто используемыми контрастирующими агентами для эмболизации [14, 16], которые в свою очередь подразделить на две группы:

– **алифатические йодпроизводные** обычно мало растворимы в воде и характеризуются сравнительно медленным всасыванием в ткани живых организмов [15, 17]. В настоящее время для применения в медицинских целях из этого класса веществ на практике доступен только Липиодол, состоящий из йодированных эфиров жирных кислот макового масла. Липиодол одобрен FDA как рентгеноконтрастный агент для гистеросальпингографии и лимфографии [18]; кроме того, его используют в качестве носителя лекарственных веществ в химиотерапии и химиоэмболизации [19–21]. Однако при соединении с диметилсульфоксидом Липиодол способен отщеплять свободный йод [17, 22, 23];

– **ароматические йодпроизводные** могут быть двух вариантов – индивидуальные вещества [15, 24, 25] и содержащие йод полимеры [26]. Однако последние обладают определенными недостатками. В работе Agustí и соавторов [26] отмечено, что в отличие от поливинилового спирта его йодбензоиловый эфир плохо растворим в диметилсульфоксиде, что ограничивает его применение для эмболизации. Кроме того, йодбензоиловые эфиры поливинилового спирта склонны к гидролизу и последующей фрагментации, что также нежелательно [26].

В качестве индивидуальных ароматических йодпроизводных получили распространение йопамидол [15, 28], йогексол [24, 25], йопромид

[24, 25], йодиксанол [24, 25] и подобные им соединения. Все они водорастворимы, проникают во внеклеточное пространство и, в основном, используются во время компьютерной томографии, ангиографии и других традиционных рентгенографий [24], не вызывая выраженных патологий. Так, в [29] описано использование йогексола в составе эмболизирующего биоматериала Embogel при лечении аневризм.

– **другие контрастные вещества.** В литературе есть сведения о применении для контрастирования таких веществ, как триоксид висмута [10, 12], серебро [30] и его йодид [31], оксид железа [27] и другие [32, 33]. Однако для многих из них только разрабатываются составы, в которые они включены, а развернутые клинические испытания либо не проведены, либо не закончены.

Таким образом, наилучшими перспективами при создании новых жидких эмболизирующих агентов обладают йодсодержащие органические вещества. В связи с этим, целью данной работы явилось исследование влияния природы йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества (на примере водорастворимого и водонерастворимого соединений) на функциональные свойства эмбола в сравнительном эксперименте в условиях *in vivo*.

УСЛОВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

Основным эмболизирующим агентом был 6 мас. % раствор ацетата целлюлозы, $M_n = 21$ кДа, $M_w/M_n = 1.36$ (АО “ИФТ, Россия”) в диметилсульфоксиде, х.ч. (АО “ЭКОС-1”, Россия). В качестве рентгеноконтрастных веществ использовали водонерастворимый Липиодол (Guerbet, Франция) или водорастворимый Йогексол (Zhejiang Nichi Pharmaceutical Corp. Ltd, Китай). Структурные формулы этих веществ представлены на рис. 1.

Экспериментальные исследования в условиях *in vivo* проводили на лабораторных животных (однопометные кролики породы шиншилла в возрасте 1 года массой тела 4–6 кг). Животные были разделены на контрольную ($n = 2$, интактные животные) и опытные группы (по $n = 3$ для каждого состава). Животным опытной группы внутриартериально однократно вводили эмболизирующий раствор с добавлением 10 мас. % рентгеноконтрастного агента Йогексола или Липиодола в такой же концентрации по йоду.

Перед началом эксперимента у кроликов отбирали венозную кровь для определения ее показателей, измеряли температуру тела и пульс, а также оценивали дыхание в интактных условиях. Оперативный доступ к бедренной артерии экспериментального животного при хирургическом вмешательстве осуществляли под общей анестезией с медиальной поверхности бедра, с соблюдением правил асептики и антисептики. После рассече-

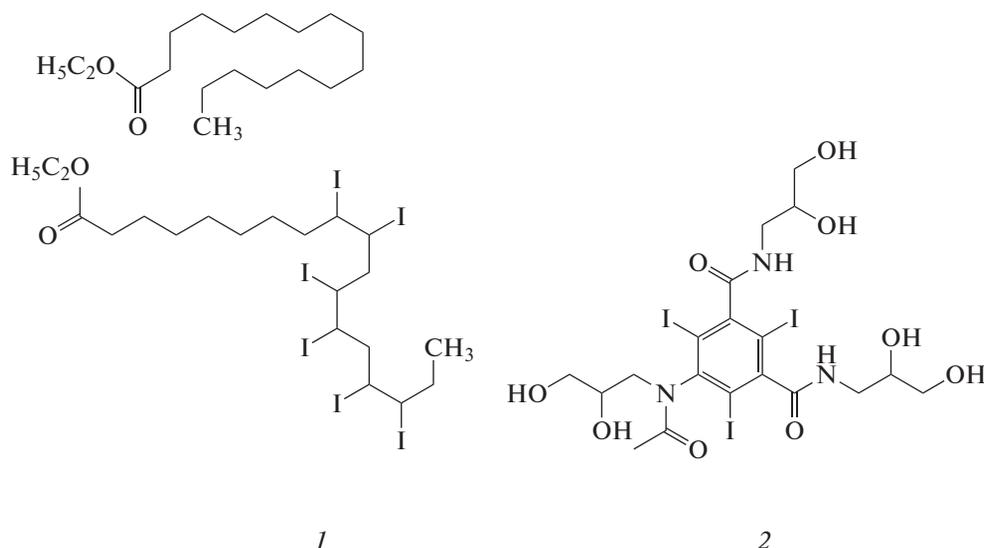


Рис. 1. Структурные химические формулы Липиодола (1) и Йогексола (2).
Fig. 1. Structural chemical formulas of Lipiodol (1) and Iohexol (2).

ния кожного покрова, фасций и мышц, животным опытной группы внутриартериально вводили один из препаратов при помощи катетера (20G, L = 20мм) в объеме 0.5 мл.

После проведения оперативного вмешательства (непосредственно после введения препарата и спустя 20 мин после него) проводили рентгенографическое исследование. Послеоперационные снимки делали животным в состоянии общей анестезии, последующие контрольные снимки выполняли без седации. Исследование длилось 14 дней. Снимки оперированных тазовых конечностей получали в латеро-медиальной проекции. Рентгенографические исследования осуществляли на аппарате Orange – 2040HF (ECORAY, Корея). Визуализацию рентгеновского изображения осуществляли посредством использования DR-панели в формате DICOM. Доза облучения животного при выполнении одной рентгенограммы не превышала 0.005 мЭв.

Гематологические исследования крови выполняли инструментальным методом на гематологическом автоматическом анализаторе BC-2800 Vet (Mindray, Китай). Исследование биохимического состава сыворотки крови выполняли на автоматических биохимических анализаторах AU480 (Beckman coulter, США) и CA 180 (Furuno, Япония).

На 14 день после введения эмболизирующего компанда, животных выводили из эксперимента. С целью изучения морфологии эмболов, локальных и системных эффектов при применении препаратов отбирали паренхиматозные органы и образцы кровеносных сосудов с окружающими тканями.

Взятый материал помещали в 10%-ный забуференный фосфатами натрия раствор формали-

на, в плотно укупоренную химически стойкую тару. Фиксировали материал при комнатной температуре не менее 48 ч. После фиксации рассекали материал на необходимые поперечные и продольные образцы, помещали в гистологические кассеты и обрабатывали в автоматическом оборудовании карусельного типа фирмы Thermo Fisher Scientific (Германия) для пропитывания парафином. После обработки образцы заливали горячим парафином, и при помощи стальных форм на крио-консоле формировали парафиновые блоки при температуре минус 10°C. Далее на микротоме нарезали серийные срезы, расправляли на водяной бане и наносили на предметные стекла, предварительно обработанные глицериновым альбумином по Маллори. Затем срезы просушивали на нагревательном столике и после выполняли гистотехнические приемы, направленные на подготовку срезов к окрашиванию гематоксилином и эозином. Оценку гистологической картины выполняли в световом микроскопе Axio A1.0 (Carl Zeiss, Германия), фотосъемку вели при помощи фотоаппарата и программы AxioVision, при увеличении в 100 раз.

Исследование структуры эмболов проводили в растровом электронном микроскопе (РЭМ) с полевым катодом QUANTA 650 FEG (FEI, Нидерланды), оснащенный энергодисперсионным датчиком рентгеновского излучения (EDS, EDX) OctaneElectPlus (EDAX, США) в режиме высокого вакуума при ускоряющем напряжении 30 кВ. Для этого образец, отобранный в ходе эксперимента, помещали на двусторонний проводящий углеродный скотч, приклеенный к алюминиевому держателю, и помещали в камеру прибора.

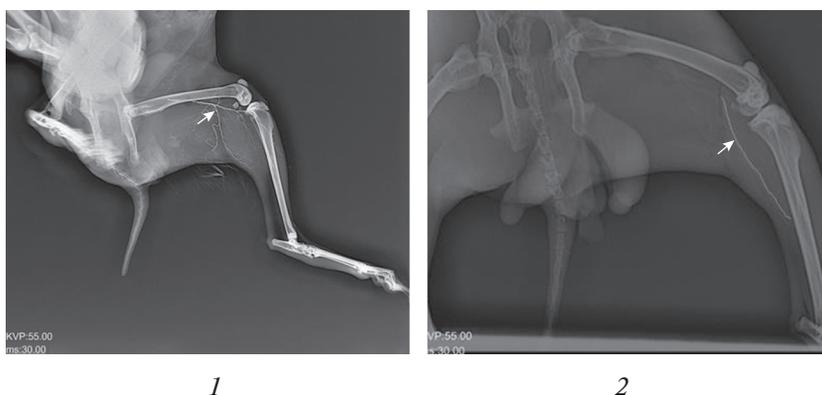


Рис. 2. Типичные рентгенологические снимки тазовой конечности экспериментальных животных после введения эмболизирующего состава с Липиодолом (1) и с Йогексолом (2).
Fig. 2. Typical X-ray images of experimental animals pelvic limb after injection of embolizing compound with Lipiodol (1) and with Iohexol (2).

Анализ спектров проводили в оригинальном программном обеспечении EDAX Genesis.

Экспериментальное исследование в условиях *in vivo* выполняли в соответствии с нормами гуманного обращения с животными, которые регламентированы следующими документами: “Guidelines of the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care, international”; Приказ № 724 от 1984 г. Министерства высшего образования СССР “Правила проведения работ с экспериментальными животными”; Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации о гуманном отношении к лабораторным животным (2000 г.), директива Европейского сообщества (86/609 ЕС) и Правила лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава России № 267 от 19.06.2003 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные эксперименты в условиях *in vivo* показали, что оба состава (раствор полимера с Липиодолом или Йогексолом) легко вводятся в стандартных условиях, причем контроль положения эмбола в организме хорошо осуществим рентгенографически (рис. 2). Образование эмболов из жидких смесей в просвете сосуда начинается практически сразу после контакта с кровью, при этом вводимого объема (0.5 мл) хватает для obturation просвета артерии, начиная с места введения вещества (конец катетера расположен на расстоянии 1.5–2.0 см от места его ввода) и до плюсневого сустава. Вне зависимости от природы применяемого рентгеноконтрастного вещества, образующиеся эмболы, полностью перекрывают кровоток и видимых разрывов в них на рентгеновских снимках не наблюдается.

Следует отметить, что при использовании Липиодола контрастность сохраняется на рентге-

новских снимках в течение, по крайней мере, 7 сут, тогда как эмболы с Йогексолом теряют ее уже через 20 мин после введения. Таким образом, состав с Йогексолом демонстрирует временную рентгеноконтрастность, полезную в ряде практических областей применения эмболизации.

Согласно результатам гематологического исследования, основная масса данных находится в пределах референтных значений. Следует отметить наличие лишь единично завышенных показателей общего анализа крови в послеоперационном периоде, свидетельствующее о незначительной воспалительной реакции после проведенных манипуляций. Последующие контрольные точки взятия проб крови для общего анализа соответствовали референтным значениям. Результаты биохимических показателей крови и лейкоцитарной формулы, на протяжении всего эксперимента, не выходили за рамки физиологической нормы для данного вида и возраста животных.

Как следует из результатов гистологического исследования, представленных на рис. 3, в случае применения эмболизирующего состава с водонерастворимым Липиодолом образуется эластичный эмбол с выраженной адгезией к рыхлому, некротизированному эндотелию сосуда. В то же время, в случае водорастворимого Йогексола эмбол — более жесткий, однако окружающие ткани можно характеризовать, как “живые”, что может происходить в силу перераздражения эндотелия сосуда, приводящего к активному росту клеток.

При исследовании методом электронной микроскопии структуры эмболов (рис. 4) установлено, что для составов с Липиодолом и Йогексолом при прочих равных условиях она принципиально одинакова вдоль сосуда. Однако эмболизирующий состав с Липиодолом легче переходит в коллатерали магистрального сосуда. В то же время, в случае использования Йогексола эмболизация происходит

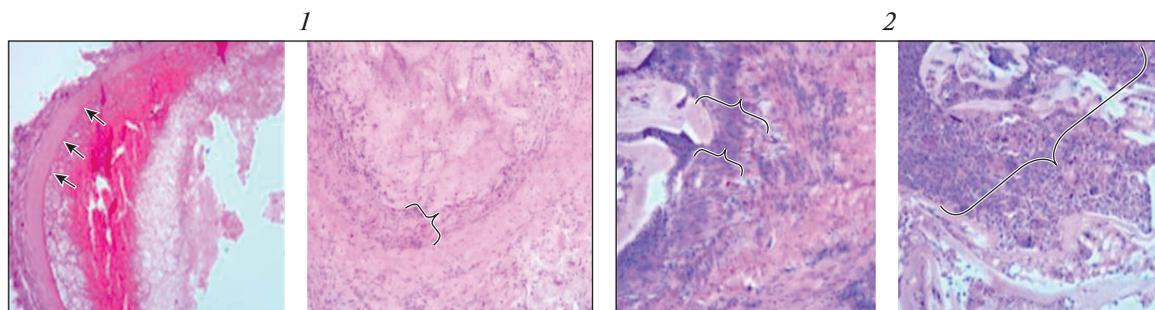


Рис. 3. Типичные микрофотографии гистологических срезов патологического материала на основе кровеносных сосудов кроликов, эмболизированных полимерным раствором с Липиодолом (1) и с Йогексолом (2).
Fig. 3. Typical micrographs of pathological material histological sections based on rabbit blood vessels embolized through a polymer solution with Lipiodol (1) and Iohexol (2).

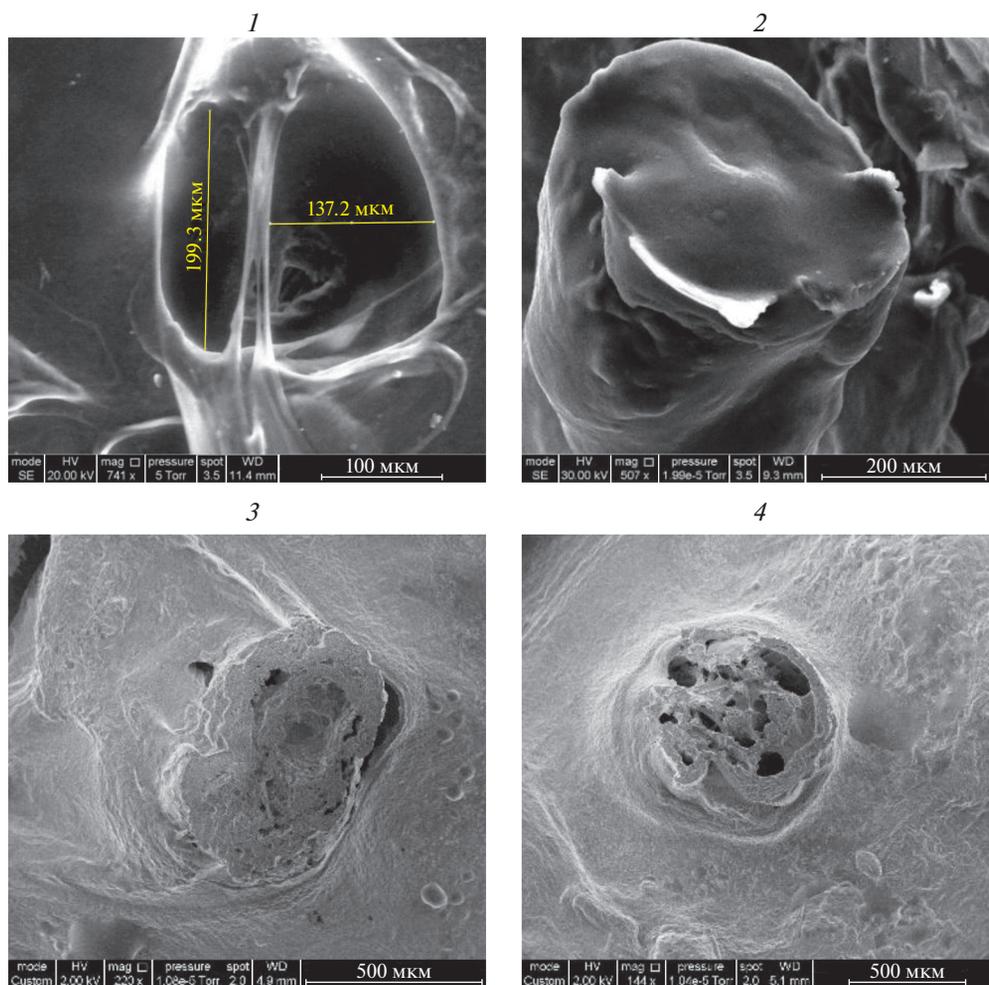


Рис. 4. Типичные электронные микрофотографии сколов образцов эмболов в патологическом материале кролика, полученных при введении полимерных растворов с Липиодолом (1, 2) и Йогексолом (3, 4).
Fig. 4. Typical electron micrographs of emboli samples in the pathological material obtained after the injection of polymer solutions with Lipiodol (1, 2) and Iohexol (3, 4).

более целенаправленно, заполняя преимущественно целевой сосуд.

Таким образом, обосновано применение йод-содержащих органических веществ *in vivo* для визуализации полимерных эмболов, получаемых из жидких растворов полимеров.

В условиях *in vivo* проведена сравнительная оценка влияния на параметры эмболизации алифатического водонерастворимого Липиодола и ароматического водорастворимого Йогексола. Установлено, что включающие их эмболизирующие составы затвердевают с большой скоростью, с образованием твердых эмболов, эластичных при использовании Липиодола и более жестких с Йогексолом. Последние не “адгезируют” к стенке сосуда и вызывают активный рост эндотелиальной ткани. В результате не образуется скопление некротической ткани, а процесс эпителизации происходит там, где эмбол минимально прилегает к эндотелию сосуда. Эмболизирующий состав с Липиодолом легче переходит в коллатерали магистрального сосуда, в то время как при использовании Йогексола эмболизация происходит более целенаправленно, заполняя преимущественно целевой сосуд. Эмболы с с Липиодолом сохраняют контрастность на рентгеновских снимках в течение, по крайней мере, 7 сут, тогда как эмболы с Йогексолом теряют ее уже через 20 мин после введения, что позволяет рекомендовать составы с Йогексолом для временного контрастирования.

Согласно результатам гематологического исследования, биохимические показатели крови и лейкоцитарной формулы, на протяжении всего эксперимента, не выходили за рамки физиологической нормы для данного вида и возраста экспериментальных животных. Гистологически в паренхиматозных органах не выявлено выраженного токсического или аллергического ответа.

Таким образом, контрастирование жидких эмболизирующих систем различными по природе веществами приводят к некоторым отличиям, однако при этом эмболизирующие свойства сохраняются в полном объеме.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования физическими методами анализа ИФХЭ РАН за возможность проведения части экспериментальной работы с использованием оборудования Центра, а также в.н.с. ИФХЭ РАН к.х.н. И.Н. Сенчихину за помощь в проведении исследований методом сканирующей электронной микроскопии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Chabrot P.* Embolization. Springer, 2013, 472 p.
2. *Дан В.Н.* Ангиодисплазии (врожденные пороки развития сосудов). М.: Вердана, 2008, 200 с.
3. *Onyx® Liquid Embolic System.* Instructions for use: [Электронный ресурс]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf3/P030004c.pdf (дата обращения 21.01.2022)
4. *Ayad M., Eskioglu E., Mericle R.* Onyx®: a unique neuroembolic agent. *Expert Rev. Med. Devices*, 2006, 3(6), 705–715. <https://doi.org/10.1586/17434440.3.6.705>
5. *Pop R., Mertz L., Ilyes A., Mihoc D., Richter J.S., Manisor M., Kremer S., Beaujeux R.* Beam hardening artifacts of liquid embolic agents: comparison between Squid and Onyx. *J. Neurointerv. Surg.*, 2019, 11(7), 706–709. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2018-014542>
6. *Vollherbst D.F., Sommer C.M., Ulfert C., Pfaff J., Bendszus M., Möhlenbruch M.A.* Liquid embolic agents for endovascular embolization: evaluation of an established (Onyx) and a novel (PHIL™) embolic agent in an *in vitro* AVM Model. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 2017, 38(7), 1377–1382. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5203>
7. *Prashar A., Butt S., Shaida N.* Introducing PHIL (precipitating hydrophobic injectable liquid) – a new embolic agent for the body interventional radiologist. *Diagn. Interv. Radiol.*, 2020, 26(2), 140–142. <https://doi.org/10.5152/dir.2019.19063>
8. *Kulcsár Z., Karol A., Kronen P. W., Svende P., Klein K., Jordan O., Wanke I.* A novel, non-adhesive, precipitating liquid embolic implant with intrinsic radiopacity: feasibility and safety animal study. *Eur. Radiol.*, 2016, 27(3), 1248–1256. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4463-7>
9. *EASYX-1: A Multicenter Study on Safety and Efficacy of Easyx Liquid Embolization Agent Used in Five Separate Indications (EASYX-1):* [Электронный ресурс]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03477149> (дата обращения 21.01.2022).
10. *Tokunaga K., Kinugasa K., Meguro T., Sugiu K., Nakashima H., Mandai Sh., Ohmoto T.* Curative treatment of cerebral arteriovenous malformations by embolisation using cellulose acetate polymer followed by surgical resection. *J. Clin. Neurosci.*, 2000, 7(1), 1–5. <https://doi.org/10.1054/jocn.2000.0700>
11. *Wright K.C., Greff R.J., Price R.E.* Experimental evaluation of cellulose acetate NF and ethylene-vinyl alcohol copolymer for selective arterial embolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 1999, 10(9), 1207–1218. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(99\)70221-6](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(99)70221-6)
12. *Tokunaga K., Kunigasa K., Kawada S., Nakashima H., Tamiya T., Hirotsune N., Mandai Sh., Ohmoto T.* Embolization of cerebral arteriovenous malformations with cellulose acetate polymer: a clinical, radiological, and

- histological study. *Neurosurgery*, 1999, 44(5), 981–989. <https://doi.org/10.1097/00006123-199905000-00026>
13. Решетняк Д.В., Жаворонок Е.С., Легонькова О.А., Оганнисян А.С., Панов А.В., Кедик С.А. Современные жидкие эмболизирующие агенты на основе полимеров: состав, свойства и области применения (обзорная статья). *Все материалы. Энциклопедический справочник*, 2021, 6, 3–13. <https://doi.org/10.31044/1994-6260-2021-0-6-3-13>
 14. Hu J., Albadawi H., Chong B.W., Deipolyi A.R., Sheth R.A., Khademhosseini A., Oklu R. Advances in biomaterials and technologies for vascular embolization. *Advanced Materials*, 2019, 31(33). Article 1901071. <https://doi.org/10.1002/adma.201901071>
 15. Lord J., Britton H., Spain S.G., Lewis A. Advancements in the development on new liquid embolic agents for use in therapeutic embolization. *J. Mater. Chem. B*, 2020, 8, 8207–8218. <https://doi.org/10.1039/d0tb01576h>
 16. Tian L., Lu L.F., Feng J., Melancon M.P. Editorial for Molecular Imaging and Theranostics. *Acta Pharm. Sin. B*, 2018, 8(3), 318–319. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.05.002>
 17. Решетняк Д.В., Жаворонок Е.С., Легонькова О.А., Оганнисян А.С., Панов А.В., Кедик С.А. Спектрофотометрическое исследование взаимодействия ароматических и алифатических йодсодержащих веществ с диметилсульфоксидом. *Клеи. Герметики. Технологии*, 2022, 5, 25–31. <https://doi.org/10.31044/1813-7008-2022-0-5-25-31>
 18. LIPIODOL® (EthiodizedOil) Injection: [Электронный ресурс]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/009190s0211bl.pdf (дата обращения 25.03.2021).
 19. Olliff J., Riley P. Radiological contrast agents and radiopharmaceuticals. *Side Effects of Drugs Annual*, 2012, 34, 749–760.
 20. Ahnfelt E., Degerstedt O., Lilienberg E., Sjögren E., Hansson P., Lennernäs H. Lipiodol-based emulsions used for transarterial chemoembolization and drug delivery: Effects of composition on stability and product quality. *J. Drug Del. Sci. Tech.*, 2019, 53, Article 101143. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2019.101143>
 21. Llovet J.M., Real M.I., Montana X., Planas R., Coll S., Aponte J., Ayuso C., Sala M., Muchart J., Sola R., Rodes J., Bruix J., Barcelona Liver Cancer Group. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, 359, 1734–1739. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08649-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08649-X)
 22. Клубин В.В., Клубина К.А., Маковецкая К.Н. Спектрометрический метод определения несвязанного йода в йодированных эфирах жирных кислот. *Оптика и спектроскопия*, 2018, 124(1), 56–59. <https://doi.org/10.21883/OS.2018.01.45357.135-17>
 23. Giordano M.C., Bazan J.C., Arvia A.J. The interaction of iodine with dimethylsulphoxide in carbon tetrachloride solutions. *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 1966, 28, 1209–1214. [https://doi.org/10.1016/0022-1902\(66\)80447-5](https://doi.org/10.1016/0022-1902(66)80447-5)
 24. Thomsen H.S., Bellin M.-F., Jakobsen Ja.A., Webb Ju.A.W. Contrast media classification and terminology. *Contrast Media. Safety Issues and ESUR Guidelines*. Springer-Verlag, 2014, 280 p.
 25. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Изучение безопасности рентгеноконтрастных соединений на основании карт-извещений о нежелательных реакциях, зарегистрированных в Республике Крым. *Вестник рентгенологии и радиологии*, 2020, 101(6), 344–353. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2020-101-6-344-353>
 26. Agusti G., Jordan O., Andersen G., Doelker E., Chevalier Y. Radiopaque iodinated ethers of poly(vinyl iodobenzyl ether)s: synthesis and evaluation for endovascular embolization. *J. Appl. Polym. Sci.*, 2015, 132(14). Article 41791. <https://doi.org/10.1002/app.41791>
 27. Hu J., Albadawi H., Chong B.W., Deipolyi A.R., Sheth R.A., Khademhosseini A., Oklu R. Advances in biomaterials and technologies for vascular embolization. *Advanced Materials*, 2019, 31(33). Article 1901071. <https://doi.org/10.1002/adma.201901071>
 28. Tamura G., Kato N., Yamazaki T., Akutsu Y., Hosoo H., Kasuya H., Sonobe M. Endovascular Embolization of Brain Arteriovenous Malformations with Eudragit-E. *Neurol Med Chir*, 2015, 55(3), 253–260. <https://doi.org/10.2176/nmc.oa.2014-0287>
 29. Barnett B., Gailloud Ph. Assessment of EmboGel – a selectively dissolvable radiopaque hydrogel for embolic applications. *J. Vasc. Interv. Radiol.*, 2011, 22(2), 203–211.
 30. Бессуднова Н.О., Биленко Д.И., Вениг С.Б. Исследование механических характеристики адгезивной системы с наполнителем из наноразмерного серебра. *Российский стоматологический журнал*, 2013, 4, 10–14.
 31. Horak D., Cervinka M., Puza V. Radiopaque poly(2-hydroxyethyl methacrylate) particles containing silver iodide complexes tested on cell culture. *Biomaterials*, 1998, 19(14), 1303–1307. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(98\)00054-4](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(98)00054-4)
 32. Аюпов А.Г., Шимановский Н.Л., Науменко В.Ю., Суздаев И.П., Имшенник В.К., Максимов Ю.В., Новичихин С.В. Исследование наночастиц магнетита, предназначенных для создания контрастно-диагностических средств, методами мессбауэровской спектроскопии и протонной релаксометрии. *Химическая физика*, 2014, 33(7), 94–100.
 33. Свиридов Н.К., Котляров П.М. Контрастные средства в лучевой диагностике (обзор материалов 12-го Европейского конгресса радиологов). *Медицинская визуализация*, 2000, 4(5), 74–76.

Influence of the Nature of Radiopaque Substances on the Behavior of Embolizing Systems *in vivo*

**O. A. Legonkova^{a, #}, V. V. Stafford^{a, b}, A. S. Ogannisyan^a,
E. S. Zhavoronok^c, A. V. Panov^c, T. I. Vinokurova^a, and S. A. Kedik^c**

^a*National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky,
Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 117997 Russia*

^b*K.I. Skryabin and Ya.R. Kovalenko All-Russian Research Institute
for Experimental Veterinary, Russian Academy of Sciences, Moscow, 109428 Russia*

^c*MIREA – Russian Technological University, Moscow, 119571 Russia*

[#]*e-mail: oalegonkovapb@mail.ru*

Abstract—A comparative study of the influence of the nature of iodine-containing radiopaque substances on the behavior of embolizing compositions based on cellulose acetate in the experiment on laboratory animals (single-litter chinchilla rabbits) has been carried out. Two compositions differing in the radiopaque agent used (water-insoluble Lipiodol or water-soluble Iohexol) were tested. Their effect on embolization parameters was evaluated by radiographic, histological, hematological and microscopic methods. It was established that both compositions, regardless of the radiopaque substance, harden a high speed, forming dense emboli already at a distance of 1.5–2.0 cm from the injection site, completely block the blood flow and do not have a toxic effect on the entire body. The radiopacity of emboli with Lipiodol and Iohexol was maintained for at least 7 days 20 min after administration, respectively. Unlike Lipiodol, Iohexol-containing emboli did not adhere to vessel walls and caused active growth of endothelial tissue. As a result, the accumulation of necrotic tissue was not observed, and the process of epithelization developed at sites where an embolus was located as far as possible from the vessel endothelium. It was shown that in the case of Lipiodol, the embolizing composition passed more easily into the collaterals of the main vessel, while, using Iohexol, embolization occurred more purposefully, filling mainly the target vessel. The inclusion of radiopaque substances of different nature in liquid embolizing systems did not affect their embolizing properties.

Keywords: embolization, cellulose acetate, histology, electron microscopy, iodine-containing radiopaque agents