

УДК 616-005.749.4; 615.462; 615.466

ГЕЛЕОБРАЗУЮЩИЕ ПОЛИМЕРЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЖИДКИХ ЭМБОЛИЗАТОВ

С.А. Кедик^{1,2}, В.В. Суслов^{1,2*}, А.П. Малкова³, Е.А. Шняк^{1,2}, Ю.М. Домнина^{1,2}

Резюме. В обзоре литературы представлены сведения о полимерах, применяемых для эмболизации кровеносных сосудов. Рассмотрены существующие и перспективные средства для эмболизации сосудов. Особое внимание уделено полимерам и композициям на их основе, способным образовывать гели при введении в кровеносное русло.

Ключевые слова: полимер, эмболизация, химиоэмболизация, эмболизаты, эмболы, гелеобразующие вещества.

GEL-FORMING POLYMERS FOR EMBOLIZATION

S.A. Kedik^{1,2}, V.V. Suslov^{1,2*}, A.P. Malkova³, E.A. Shnyak^{1,2}, Y.M. Domnina^{1,2}

Abstract. The review is about on polymers used as embol for vascular occlusion. Existing and developed means for embolization vascular were considered. Particular attention is paid to polymers and compositions on their basis, which it is capable of forming gel structures suitable for occluding vessels.

Keywords: polymer, embolization, chemoembolization, embolizates, embols, gel-forming materials.

1 – Московский технологический университет (ИТХТ), 119571, Россия, г. Москва, пр-т Вернадского, д. 86

2 – ЗАО «Институт фармацевтических технологий», 121353, Россия, г. Москва, Сколковское ш., д. 21/32, стр. 1

3 – АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий» («ИМБИИТ») 143090, Россия, Московская обл., г. Краснознаменск, ул. Строителей, д. 10, к. 1

1 – Moscow Technological University (ITHT), 86, Vernadsky av., Moscow, 119571, Russia

2 – Institute of pharmaceutical technologies, 21/32, Skolkovskoe highway, Moscow, 121353, Russia

3 – Institute of biomedical research and technology (IBRT), 12/1, Stroiteley str., Krasnoznamenck, Moscow District, 143090, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: suslov@ipt.ru.com
Тел.: +7 (925) 518 73 79

ВВЕДЕНИЕ

Понятие «эмболизация» – блокирование кровеносных сосудов – возникло в начале XX века, когда Роберт Дюборн (Dawbarn) предложил способ лечения злокачественных новообразований, включающий обработку питающих опухоль кровеносных сосудов, что способствовало прекращению поступления по ним крови к опухоли [1]. Первые попытки использования различных материалов для физического блокирования кровотока были предприняты с использованием фрагментов мышц [2]. Также нашли применение гранулы из нержавеющей стали и желатиновые губки, первоначально разработанные как кровоостанавливающие материалы для открытой хирургии. Желатиновые губки использовали в качестве эндоваскулярных тромбоемболических агентов, в качестве материала, альтернативного мышечным фрагментам. Позднее Томас Спикман предложил использовать для блокирования каротидно-кавернозных фистул «кашицеобразную» смесь желатина с соевым раствором, которую вводили внутрь сонной артерии [3]. Ши-

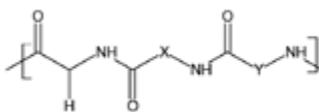
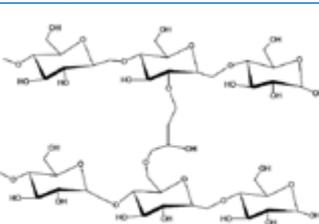
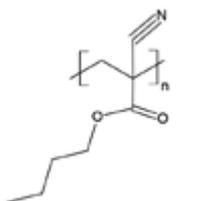
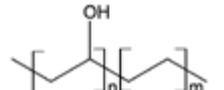
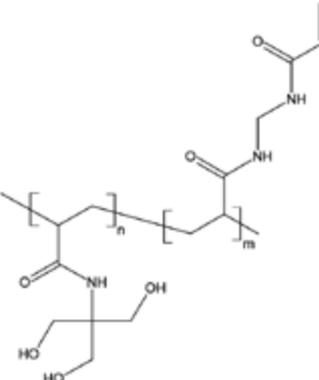
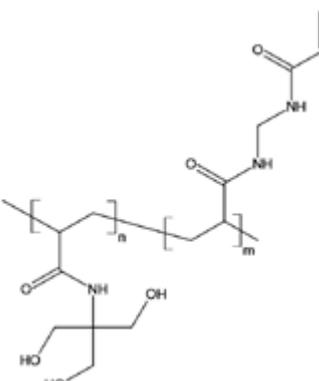
рокое внедрение эмболизации в медицинскую практику началось после 1960 года в результате развития методов рентгеноскопии, позволивших проводить ангиографию сосудов в режиме реального времени.

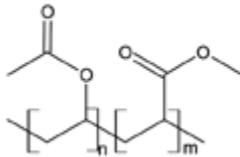
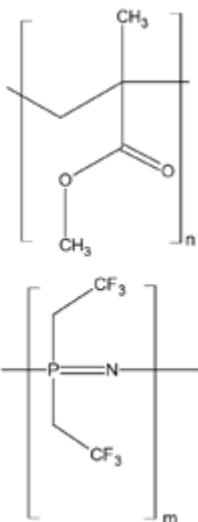
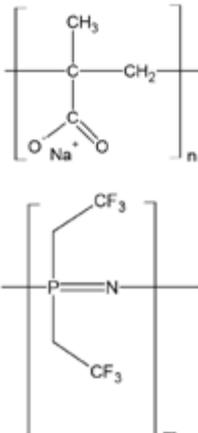
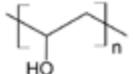
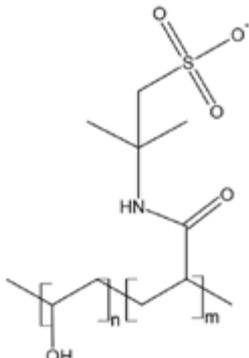
В настоящее время применение эмболизации позволяет проводить эффективную терапию острых желудочно-кишечных кровотечений, сосудистых патологий и онкологических заболеваний, например гепатоцеллюлярной карциномы. При терапии онкологических заболеваний для эмболизации используют материалы, которые дополнительно содержат цитостатические средства или другие терапевтические агенты. Такой метод получил название «химиоэмболизация».

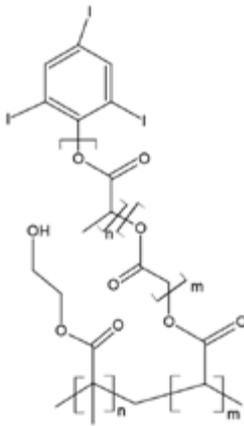
В состав современных средств для проведения эмболизации входят различные полимеры и материалы на их основе (таблица 1) [4]. Следует отметить, что синтетические полимерные материалы не вызывают хронических воспалений, характерных для веществ и материалов животного происхождения [5].

Таблица 1.

Вещества и материалы, применяемые для эмболизации кровеносных сосудов

№	Торговое наименование	Вещество	Структурная формула	Форма применения	Лит-ра
1	GelFoam® (Pfizer, inc., США)	Денатурированный коллаген	 <p>X – преимущественно пролин Y – любая аминокислота, кроме триптофана</p>	Гемостатическая губка	[6]
2	Spherex® (Magle life Sciences, Швеция) EmboSept® (Pharmasept, Германия)	Перекрестно-связанный крахмал		Микросферы	[7]
3	Trufill® (Cordis Neurovascular, Inc., США)	Поли(н-бутилцианоакрилат)		Клей	[8]
4	Onyx® (Covidien, США)	Сополимер поливинилового спирта и полиэтилена		Раствор в диметилсульфоксиде	[9]
5	Embosphere® (Merit Medical System, Inc., США)	Сополимер (N-акрилоил-2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диола) и (N-метилен-бис-акриламида), кросс-сшитый с желатином и глутаровым альдегидом		Суспензия микросфер	[10]
	Embogold® (Merit Medical Systems, Inc., США)	Сополимер (N-акрилоил-2-амино-2-гидроксиметилпропан-1,3-диола) и (N-метилен-бис-акриламида), кросс-сшитый с желатином и глутаровым альдегидом с добавлением 2% элементарного золота		Суспензия микросфер	[10]

№	Торговое наименование	Вещество	Структурная формула	Форма применения	Лит-ра
6	НераSphere и QuadraSphere® (Merit Medical Systems, Inc., США)	Сополимер поливинилацетата и полиметилакрилата		Суспензия микросфер	[11]
7	Embozene® (CelNova BioSciences, Inc., США)	Ядро: полиметилметакрилат Оболочка: поли(бис[трифторэтокси]фосфазен)		Суспензия микросфер	[12]
	Oncozene™ (CelNova BioSciences, Inc., США)	Ядро: полиметилакрилат натрия Оболочка: поли(бис[трифторэтокси]фосфазен)		Суспензия микросфер	[13]
8	Contour™ (Boston Scientific, США)	Поливиниловый спирт		Суспензия частиц неправильной формы	[6]
9	DC Bead® (BTG) LC Bead® (BTG) Bead Block® (BTG), США	Сополимер поливинилового спирта и (2-акриламидо-2-метилпропансульфоната)		Суспензия микросфер	[14]

№	Торговое наименование	Вещество	Структурная формула	Форма применения	Лит-ра
10	PHIL™ (MicroVenton, Inc., США)	Сополимер полигидроксиэтил-метакрилата, полилактида и полигликолида со связанным триодфенолом		Раствор в диметилсульфоксиде	[4, 15]

Средства для эмболизации можно разделить на два типа: первый – механические тромбоэмболические агенты и второй – тромбоэмболические агенты, направляемые потоком крови [2]. Среди средств второго типа можно выделить биоразлагаемые/резорбируемые микросферы, визуализированные микросферы и жидкие эмболизаты.

Данный обзор описывает перспективные гелеобразующие полимеры, разрабатываемые в качестве жидких эмболизатов, способных формировать эмболы при введении в кровеносные сосуды (*in situ*).

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ГЕЛЕОБРАЗУЮЩИЕ ПОЛИМЕРЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ ЖИДКИХ ЭМБОЛИЗАТОВ

Имеющиеся в настоящее время на фармацевтическом рынке средства, такие как *n*-бутилцианоакрилат, Опух® и PHIL™, содержат в своем составе токсичные цианистые соединения и растворители (например, диметилсульфоксид, *N*-метилпирролидон) [16–18].

Основной целью при разработке новых жидких эмболизатов является использование в их составе веществ и материалов, позволяющих отказаться от использования токсичных веществ и растворителей. Такими веществами могут быть соединения, способные формировать гелевые структуры по одному из следующих механизмов: полимеризация, физическое гелеобразование или ионная сшивка (таблица 2). Основными параметрами, характеризующими жидкие эмболизаты, являются вязкость, токсичность, набухание, биосовместимость, биоразлагаемость, механические свойства и эластичность.

Неразлагаемые и неадгезивные жидкие эмболизаты для использования при лечении внутривенных аневризм и артериальной маль-

формации [19, 20] были разработаны на основе смесей мономеров, способных к сополимеризации – поли(пропиленгликоль)диакрилата (ППГДА) с пентаэритрита тетраakis-(3-меркаптопропионатом) (ТМ) [21] и поли-(*N*-изопропилакриламида-ко-акриловой кислоты) (*N*-ИПАСАК) и поли-(*N*-изопропилакриламид)-ко-гидрокси-этилметакрилата [22]. Достоинствами этих жидких эмболизатов является то, что при их введении в сосуды в достаточном объеме отсутствует риск реканализации. Кроме того, эти материалы не содержат токсичных компонентов и компонентов животного происхождения и не образуют токсичных продуктов распада.

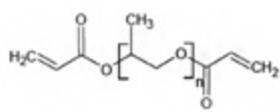
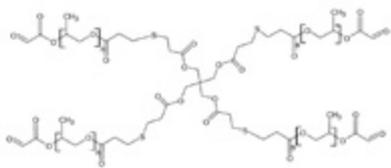
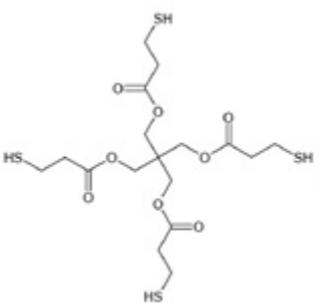
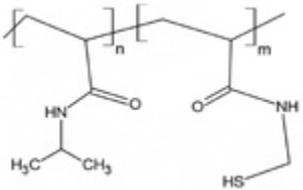
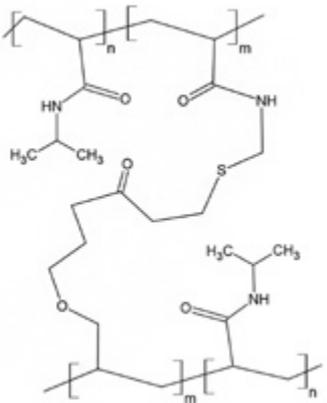
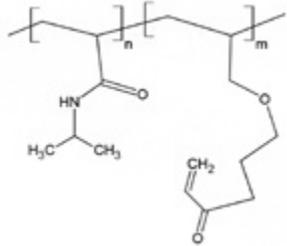
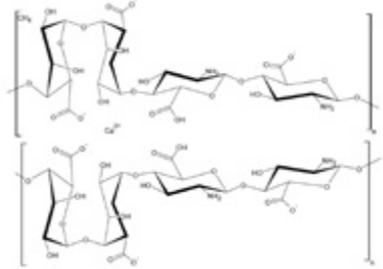
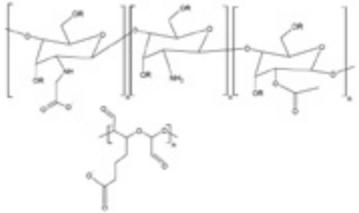
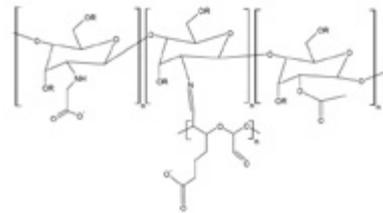
Оба мономера, ППГДА и ТМ, в нормальных условиях являются жидкими веществами, способными в водной среде, содержащей нуклеофильные активаторы, вступать в реакцию сополимеризации и формировать матрицу из гидрогеля [10, 12]. Для визуализации перед введением раствор смеси мономеров ППГДА и ТМ, взятых в мольном соотношении 2:1, смешивают при pH 11,0 в соотношении 3:1 с рентгеноконтрастным веществом – меглумина иоталамат и перемешивают в течение 2 мин [23, 24]. Время полимеризации и гелеобразования смеси ППГДА – ТМ составляет 10 мин и может регулироваться посредством изменения соотношения мономеров, pH среды и времени перемешивания смеси мономеров [19, 24].

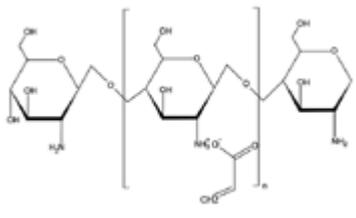
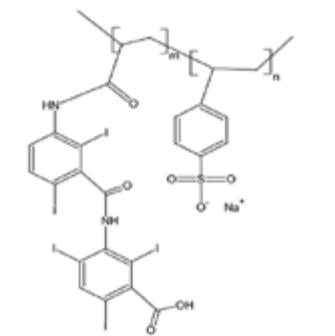
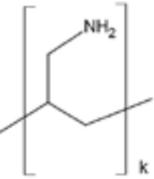
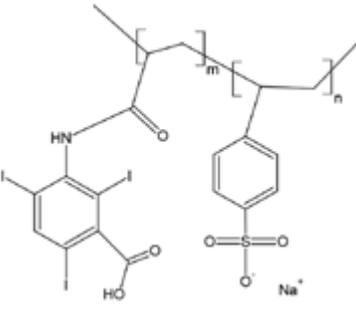
Следует отметить, что свободный меглумина иоталамат при высоких значениях pH является цитотоксичным, однако его введение в состав полимерной матрицы, состоящей из сополимера ППГДА и ТМ, снижает токсичность данного соединения [24].

Мономер *N*-ИПАСАК имеет низкую критическую температуру растворения в водной среде –32 °С, ниже которой он растворим и выше которой он выделяется из раствора [25–27].

Таблица 2.

Разрабатываемые жидкие эмболизаты на основе гелеобразующих полимеров

№	Исходные вещества	Структурная формула в гелеобразном состоянии	Механизм гелеобразования	
1	Поли-(пропиленгликоль) диакрилат			Полимеризация
	Пентаэритрит тетра-(3-мер-каптопропионат) ППГДА/ТМ			
2	Сополимер N-изопропилакриламида и цистеина			Полимеризация и физическое гелеобразование
	Сополимер N-изопропилакриламида и гидроксиэтилметакрилата			
3	Альгинат натрия			Ионное сшивание
	Кальция хлорид	CaCl ₂		
4	Карбоксиметилхитозан и окисленная карбоксиметилцеллюлоза			Полимеризация

№	Исходные вещества	Структурная формула в гелеобразном состоянии	Механизм гелеобразования
5	Хитозана акрилат		Ионное сшивание/ полимеризация
6	Полиалиламин		Ионное сшивание
6	Сополимер N-[3-(карбокси-2,4,6-трийодфенил-карбомил)-2,4,6-трийодфенил]акриламида]		
7	Полиалиламин		Ионное сшивание
	Сополимер N-карбокси-2,4,6-трийодфенилакриламида и стиролсульфоната натрия		

Еще одним перспективным составом для эмболизации является смесь окисленной карбоксиметилцеллюлозы и карбоксиметилхитозана, которые являются биосовместимыми и биоразлагаемыми полимерами. Образование геля происходит в результате взаимодействия карбонильной и аминной групп [28, 29].

Основой эмболизатов, формирующих гелевые структуры за счет ионной шивки, являются различные полианионные и/или поликатионные полимеры.

Одним из наиболее интересных является биоразлагаемый альгинат натрия – полисахарид, выделенный из бурых водорослей. Альгинат натрия представляет собой сополимер β-D-маннуровой кислоты и α-L-гулуровой кислоты. Отсутствие токсичных мономеров, инициаторов, побочных продуктов или растворителей в процессе гелеобразования альгината делает его использование в составе жидких эмболизатов весьма перспективным [30, 32]. Альгинат натрия, раст-

воренный в воде, сразу же начинает формировать нелипкий гидрогель в присутствии ионов кальция или других двухвалентных металлов [31]. Если к раствору альгината натрия добавить соли кальция перед инъекцией, может произойти образование геля внутри катетера и его закупоривание. Для предотвращения этого введение растворов альгината натрия и солей кальция осуществляют отдельно с помощью двухпросветного катетера [30, 33, 34].

Введение фермента альгинат-лиазы позволяет выборочно удалять альгинатные эмболы из окклюзированных сосудов [35], что дает возможность закупоривать сосуды, а затем восстанавливать в них кровоток. Это является новым терапевтическим методом лечения, который практически недоступен с использованием существующих эмболизаторов. Следует отметить, что существует несколько проблем, связанных с безопасностью использования альгинатных гелей, к ним относятся: вытекание материала из полости во время введения и непреднамеренная эмболизация нецелевых сосудов [35, 36].

Возможность применения для эмболизации была показана на животных моделях для pH-чувствительных полиэлектролитных комплексов, сформированных взаимодействием полианионного хитозана и полиакриловой кислоты. Синтез полиэлектролита осуществляли полимеризацией акриловой кислоты на молекулах хитозана. Для этого хитозан растворяли в водном растворе акриловой кислоты и выдерживали при 50 °C в течение 48 ч. Полученный продукт очищали с применением диализа при pH=11 и лиофильно высушивали. Затем смешивали раствор полученного полиэлектролитного комплекса с раствором рекомбинантного фактора роста эндотелия в фосфатном буфере и получали гидрогель, который вводили в артерию, подвергаемую эмболизации [37].

Другим примером являются рентгеноконтрастные гидрогели, представляющие собой полиэлектролитные комплексы, формируемые полипропиленамином и карбоксилсодержащими сополимерами – сополимером N-[3-(карбокси-2,4,6-трийодфенилкарбомойл)-2,4,6-трийодфенил]акриламида или N-карбокси-2,4,6-трийодфенилакриламида и стиролсульфоната натрия.

Производные акриламида, имеющие трийодфенильную и карбоксильную группы, синтезировали и сополимеризовали со стиролсульфонатом натрия при различных температурах и различных молярных соотношениях инициатора и мономеров. Гидрогели получали путем смешивания водных растворов полученных рентгеноконтрастных сополимеров и полиаллиламина. Применимость полученных гидрогелей для транскатетерной артериальной эмболизации (ТАЕ) для гепатоцеллюлярной карциномы изучали посредством их введения в вену изолированной почки. Было обнаружено, что некоторые из полученных гид-

рогелей обладают ярко выраженными рентгеноконтрастными свойствами и после введения в вену остаются там, что делает такие гидрогели перспективными для эмболизации сосудов [38, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования в области гелеобразующих полимеров позволили создать ряд новых перспективных жидких эмболизаторов, которые затвердевают или загустевают после введения в кровеносные сосуды, формируя эмболы (*in situ*). Главным преимуществом жидких эмболизаторов является их способность закупоривать как крупные, так и мелкие кровеносные сосуды различного диаметра и полностью заполнять просвет сосудов. Обобщение литературных данных показывает, что по сравнению с полимерами, традиционно используемыми в качестве основы жидких эмболизаторов (Onyx®, PHIL и Trufill®), применение гелеобразующих полимеров позволяет отказаться от агрессивных и токсичных растворителей и не требует использования токсичных цианистых соединений.

Так, эмболы на основе альгината формируются в результате смешения водных растворов нетоксичных альгината натрия и кальция хлорида. Кроме того, возможность направленного разрушения альгинатных эмбол путем введения специфических ферментов позволит проводить обратимую эмболизацию, что невозможно для традиционно используемых полимеров. Обратимая эмболизация весьма востребована при проведении хирургических операций, где есть вероятность потери крови и имеется необходимость снижения ее циркуляции с последующим восстановлением кровотока.

ЛИТЕРАТУРА

1. J. Zheng et al. Transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation can improve survival of patients with hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis: extending the indication for ablation // *Clinical radiology*. 2014. Т. 69. № 6. P. 253–263.
2. J. Hoshino et al. Intravascular embolization therapy in patients with enlarged polycystic liver // *American Journal of Kidney Diseases*. 2014. Т. 63. № 6. P. 937–944.
3. J. Enriquez et al. Gastroduodenal artery recanalization after transcatheter fiberoil coil embolization for prevention of hepaticocentric flow: incidence and predisposing technical factors in 142 patients // *Acta Radiologica*. 2013. Т. 54. № 7. P. 790–794.
4. A. Poursaid et al. Polymeric materials for embolic and chemoembolic applications // *Journal of Controlled Release*. 2016. Т. 240. P. 414–433.
5. M. Biondi et al. Investigation of the mechanisms governing doxorubicin and irinotecan release from drug-eluting beads: mathematical modeling and experimental verification // *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2013. Т. 24. № 10. P. 2359–2370.
6. S. Vaidya, K.R. Tozer, J. Chen. An overview of embolic agents // *Seminars in interventional radiology*. 2008. Т. 25. № 03. P. 204–215.

7. Патент США 9708416. Microspheres of hydrolysed starch with endogenous, charged ligands / M. Malmsjo et al. – 2017.
8. R.E. Kania et al. Early postoperative CT scanning for juvenile nasopharyngeal angiofibroma: detection of residual disease // *American journal of neuroradiology*. 2005. T. 26. № 1. P. 82–88.
9. M.K. Kolber et al. Ethylene vinyl alcohol copolymer (onyx) embolization for acute hemorrhage: a systematic review of peripheral applications // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2015. T. 26. № 6. P. 809–815.
10. A. Laurent et al. Trisacryl gelatin microspheres for therapeutic embolization, I: development and in vitro evaluation // *American journal of neuroradiology*. 1996. T. 17. № 3. P. 533–540.
11. A.L. Lewis. Embolisation devices from biomedical polymers for intra-arterial occlusion and drug delivery in the treatment of cancer // *Biomaterials for Cancer Therapeutics: Diagnosis, Prevention and Therapy*. 2013. P. 207.
12. S. Stampfl et al. Arterial distribution characteristics of Embozene particles and comparison with other spherical embolic agents in the porcine acute embolization model // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2009. T. 20. № 12. P. 1597–1607.
13. B. Guiu et al. Idarubicin-loaded ONCO-ZENE drug-eluting embolic agents for chemoembolization of hepatocellular carcinoma: in vitro loading and release and in vivo pharmacokinetics // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2015. T. 26. № 2. P. 262–270.
14. C.D. Gadaleta, G. Ranieri. Trans-arterial chemoembolization as a therapy for liver tumours: New clinical developments and suggestions for combination with angiogenesis inhibitors // *Critical reviews in oncology/hematology*. 2011. T. 80. № 1. P. 40–53.
15. N. Koçer et al. Preliminary experience with precipitating hydrophobic injectable liquid in brain arteriovenous malformations // *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2016. T. 22. № 2. P. 184.
16. M.F. Brothers et al. n-Butyl 2-cyanoacrylate-substitute for IBCA in interventional neuroradiology: histopathologic and polymerization time studies // *American Journal of Neuroradiology*. 1989. T. 10. № 4. P. 777–786.
17. H.V. Vinters et al. The histotoxicity of cyanoacrylates // *Neuroradiology*. 1985. T. 27. № 4. P. 279–291.
18. C.M. Riley et al. Gelling process differences in reverse emulsion, in situ gelling polymeric materials for intracranial aneurysm embolization, formulated with injectable contrast agents // *Journal of Biomedical Materials Research. Part B: Applied Biomaterials*. 2011. T. 96. № 1. P. 47–56.
19. V. Cheng et al. Poly (N-isopropylacrylamide-co-poly (ethylene glycol))-acrylate simultaneously physically and chemically gelling polymer systems // *Journal of Applied Polymer Science*. 2007. T. 106. № 2. P. 1201–1207.
20. Патент США 8048407. In situ gelling self-reactive materials for embolization / B. Vernon, M. Birdno, M.C. Preul. – 2011.
21. B. Vernon, A. Martinez. Gel strength and solution viscosity of temperature-sensitive, in-situ-gelling polymers for endovascular embolization // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2005. T. 16. № 9. P. 1153–1166.
22. C.R. Brennecke et al. *In vivo* experimental aneurysm embolization in a swine model with a liquid-to-solid gelling polymer system: initial biocompatibility and delivery strategy analysis // *World neurosurgery*. 2012. T. 78. № 5. P. 469–480.
23. C.R. Brennecke, M.C. Preul, B.L. Vernon. In vitro delivery, cytotoxicity, swelling, and degradation behavior of a liquid-to-solid gelling polymer system for cerebral aneurysm embolization // *Journal of Biomedical Materials Research. Part B: Applied Biomaterials*. 2012. T. 100. № 5. P. 1298–1309.
24. B. Jeong, S.W. Kim, Y.H. Bae. Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels // *Advanced drug delivery reviews*. 2012. T. 64. P. 154–162.
25. H.H. Bearat et al. Synthesis, characterization and properties of a physically and chemically gelling polymer system using poly (NIPAAm-co-HEMA-acrylate) and poly (NIPAAm-co-cysteamine) // *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2011. T. 22. № 10. P. 1299–1318.
26. H.H. Bearat, M.C. Preul, B. L. Vernon. Cytotoxicity, *in vitro* models and preliminary in vivo study of dual physical and chemical gels for endovascular embolization of cerebral aneurysms // *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2013. T. 101. № 9. P. 2515–2525.
27. L. Weng et al. An in situ forming biodegradable hydrogel-based embolic agent for interventional therapies // *Acta biomaterialia*. 2013. T. 9. № 9. P. 8182–8191.
28. L. Bédouet et al. Anti-angiogenic drug delivery from hydrophilic resorbable embolization microspheres: an *in vitro* study with sunitinib and bevacizumab // *International journal of pharmaceutics*. 2015. T. 484. № 1. P. 218–227.
29. O. Jordan, E. Doelker, D.A. Rüfenacht. Biomaterials used in injectable implants (liquid embolics) for percutaneous filling of vascular spaces // *Cardiovascular and interventional radiology*. 2005. T. 28. № 5. P. 561–569.
30. S. Vaidya, K.R. Tozer, J. Chen. An overview of embolic agents // *Seminars in interventional radiology*. 2008. T. 25. № 3. P. 204–215.
31. B.P. Barnett et al. In vitro assessment of EmboGel and UltraGel radiopaque hydrogels for the endovascular treatment of aneurysms // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2009. T. 20. № 4. P. 507–512.
32. T.A. Becker, D.R. Kipke, T. Brandon. Calcium alginate gel: a biocompatible and mechanically stable polymer for endovascular embolization // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2001. T. 54. № 1. P. 76–86.
33. T.A. Becker, D. R. Kipke. Flow properties of liquid calcium alginate polymer injected through medical microcatheters for endovascular embolization // *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. 2002. T. 61. № 4. P. 533–540.
34. B.P. Barnett, P. Gailloud. Assessment of embogel – A selectively dissolvable radiopaque hydrogel for embolic applications // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2011. T. 22. № 2. P. 203–211.
35. J. Raymond et al. Alginate for endovascular treatment of aneurysms and local growth factor delivery // *American journal of neuroradiology*. 2003. T. 24. № 6. P. 1214–1221.
36. H. Pan et al. Embolization of a common carotid aneurysm with rhVEGF coupled to a pH-responsive chitosan in a rat model // *Journal of neurosurgery*. 2010. T. 112. № 3. P. 658–665.
37. M. Okamura et al. Synthesis and properties of radiopaque polymer hydrogels: polyion complexes of copolymers of acrylamide derivatives having triiodophenyl and carboxyl groups and p-styrene sulfonate and polyallylamine // *Journal of Molecular Structure*. 2000. T. 554. № 1. P. 35–45.
38. M. Okamura et al. Synthesis and properties of radiopaque polymer hydrogels II: copolymers of 2,4,6-triiodophenyl or N-(3-carboxy-2,4,6-triiodophenyl)-acrylamide and p-styrene sulfonate // *Journal of molecular structure*. 2002. T. 602. P. 17–28.
39. K. Saralidze et al. Injectable polymeric microspheres with X-ray visibility. Preparation, properties, and potential utility as new traceable bulking agents // *Biomacromolecules*. 2003. T. 4. № 3. P. 793–798.