

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-132-138>

Профилактика инкрустации и образования биопленок на поверхности мочеточникового стента. Часть 2. Альтернативные материалы для изготовления внутренних дренажей. Физические методы профилактики инкрустации и формирования биопленок на поверхности мочеточниковых стентов

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

А.Ю. Цуканов¹, Д.С. Ахметов¹, А.А. Новиков², Д.А. Негров², А.Р. Путинцева²

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России; кафедра «Хирургических болезней и урологии ДПО»; ул. Ленина, 12, г. Омск, Омская область, 644099, Россия

² ФГБОУ ВО «Омский государственный технический университет» Минобрнауки России; кафедра «Машиностроение и материаловедение»; пр-т Мира, д. 11, г. Омск, 644050, Россия

Контакт: Цуканов Антон Юрьевич, tsoukanov2000@mail.ru

Аннотация:

Введение. Инкрустация стентов и образование биопленок на их поверхности представляют серьезные проблемы, которые не могут быть решены без удаления дренажа или его замены. В настоящее время не существует универсального способа предотвращения развития данных осложнений. В мире проводятся разные поисковые научные работы по данному направлению.

Цель. Оценить эффективность использования биодegradуемых стентов и физических способов воздействия на дренаж, как альтернативных методов для профилактики развития осложнений.

Материалы и методы. Изучена научно-медицинская литература в базах данных Pubmed, Web of Science, Science Direct, Scopus, Cyberleninka, eLibrary, ЦНМБ и других за период с 1984 г. по 2020 г. по следующим ключевым словам: «мочеточниковый стент», «инкрустация», «биопленка», «мочекаменная болезнь», «бактериурия», «ультразвук». Найдено более 100 научных публикаций, выполнен анализ 48 научных работ, наиболее полно отвечающих тематике статьи.

Результаты. Использование биодegradуемого стента исключает потребность во второстепенных вмешательствах по их удалению, улучшая качество жизни пациента, а также снижая экономическую нагрузку на систему здравоохранения. Однако остается проблема управления скоростью процесса деградации и элиминации продуктов деградации стента.

Выводы. Основная масса предложенных вариантов физического типа воздействия на дренаж реализуется контактно, что в значительной мере сдерживает их клиническое применение. Таким образом, использование неинвазивного воздействия представляется перспективным и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: мочеточниковый стент; инкрустация; биопленка; мочекаменная болезнь; бактериурия.

Для цитирования: Цуканов А.Ю., Ахметов Д.С., Новиков А.А., Негров Д.А., Путинцева А.Р. Профилактика инкрустации и образования биопленок на поверхности мочеточникового стента (обзор литературы). Часть 2. Альтернативные материалы для изготовления внутренних дренажей. Физические методы профилактики инкрустации и формирования биопленок на поверхности мочеточниковых стентов. Экспериментальная и клиническая урология, 2020(4):132-138, <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-132-138>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-132-138>

Prevention of encrustation and biofilm formation on the ureteral stent's surface Part 2. Alternative materials for ureteral stents. Physical techniques for the prevention of encrustation and biofilm formation on the surface of ureteral stents

LITERATURE REVIEW

A. Yu. Tsukanov¹, D.S. Akhmetov¹, A.A. Novikov², D.A. Negrov², A.R. Putintseva³

¹ Omsk State Medical University, Department of Surgical Diseases and Urology of postgraduate education, Ministry of Health of Russia, st. Lenin, 12, Omsk, Omsk region, 644099, Russia

² Omsk State Technical University, Department of Engineering and materials science, Ministry of Education and Science of Russia, Prospect Mira, 11, Omsk, Russian Federation, 644050, Russia

Contacts: Anton Yu. Tsukanov, tsoukanov2000@mail.ru

Summary:

Introduction. Stent encrustation and formation of biofilms on its surfaces are serious medical problems, that cannot be solved without removing or replacing of the drain. Various researches are being conducted worldwide, trying to solve this problem, while a universal way of such stent complications prevention is still unreached.

Aim. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of biodegradable stents and physical methods as alternative ways to prevent drainage complications.

Materials and methods. A literature search was performed of the Pubmed, Web of Science, Science Direct, Scopus, Cyberleninka, E-library, CNMB and other databases for the period of time from 1984 to 2020 for the following keywords: ureteral stent, encrustation, biofilm, urolithiasis, bacteriuria, ultrasound. Of more than 100 studies found, 48 scientific papers, most fully correspond to the article topic, were analyzed.

Results. The use of biodegradable stents eliminates a need for interventions to remove them, improving the patient's quality of life, as well as reducing the economic burden

on the healthcare system. However, the problem of degradation rate control and stent degradation products elimination still exists.

Conclusions. The majority of proposed physical methods of impact on a stent need a contact way of implementation, that largely hinders their clinical use. Thus, non-invasive methods seem promising and require further researches.

Key words: ureteral stent, encrustation, incrustation, biofilm, urolithiasis, bacteriuria, ultrasound.

For citation: Tsukanov A.Yu., Akhmetov D.S., Novikov A.A., Negrov D.A., Putintseva A.R. Prevention of encrustation and biofilm formation on the ureteral stent surface. Part 2. *Experimental and Clinical Urology* 2020(4):132-138. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-13-4-132-138>

ВВЕДЕНИЕ

Инкрустация стентов и образование биопленок на их поверхности представляют серьезные проблемы, которые не могут быть решены без удаления дренажа или его замены. В предыдущей части обзора проанализированы и обобщены механизмы инкрустации и формирования биопленок на поверхности мочеточниковых стентов, а также материалы и покрытия для их изготовления. В представленном материале обсуждены биодеградируемые стенты и физические способы воздействия на дренаж как альтернативные методы для профилактики развития осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучена научно-медицинская литература в базах данных Pubmed, Web of Science, Science Direct, Scopus, Cyberleninka, elibrary.ru, ЦНМБ и других за период с 1984 г. по 2020 г. по следующим ключевым словам: «мочеточниковый стент», «инкрустация», «биопленка», «мочекаменная болезнь», «бактериурия», «ультразвук». Найдено более 100 научных публикаций, выполнен анализ 48 научных работ, наиболее полно отвечающих тематике статьи.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ДРЕНАЖЕЙ

За последние 20 лет достигнут значительный прогресс в разработке биодеградируемых материалов для медицинского использования. Большие успехи с применением данной технологии достигнуты в области сердечно-сосудистой хирургии, хирургии пищевода, а также дренирования желчевыводящих путей [1-4]. Перспективам исследования и применения биодеградируемого мочеточникового стента (БМС) уделяется больше внимания [5]. БМС может разлагаться на мелкие частицы и выводиться мочой после выполнения своей дренажной функции.

Преимущество БМС в том, что исключается потребность в повторных вмешательствах по их удалению, улучшая качество жизни пациента, а также снижая экономическую нагрузку на систему здравоохранения [6].

С другой стороны остается проблема управление

скоростью процесса деградации [7] и элиминации продуктов деградации стента, поэтому данная технология не так распространена на рынке, несмотря на долгие годы исследований [8, 9].

Конструкция стента должна учитывать свойства биосовместимости, а также механическую прочность и скорость деградации, для обеспечения гарантии поддержания потока мочи на требуемый период.

Обычно используют следующие биоматериалы: полимеры природного происхождения, синтетические полимеры и металлы.

Полимеры природного происхождения

Биоразлагаемые полимеры природного происхождения, включая коллаген, желатин, альгинат, фибрин шелк и т. д., широко используются в тканевой инженерии и регенеративной медицине [10-12]. Хорошая биосовместимость является основным условием для их изучения. Доказано, что стенты на основе гидрогеля, состоящие из желатина, альгината, желатиновой камеди или их смесей, являются материалом, благоприятным для уротелия. Продукты их распада не вызывают какого-либо воспалительного ответа слизистой, что дает им ряд преимуществ [13, 14].

В 2002 году В. Auge и соавт. [15] сообщили о стенте на основе альгината. Стенты полностью разлагались за 7 суток и оказались безопасными с гистопатологической точки зрения.

О последних описанных БМС, изготовленных из полимеров природного происхождения, сообщила исследовательская группа из Португалии [16-18]. В состав стентов были включены различные смеси альгината, желатиновой камеди и желатина. Стент разлагался *in vitro* в течение 14–60 дней, а скорость его деградации можно контролировать, изменяя соотношение биодеградируемых материалов. Однако скорость разложения *in vivo* оказалась слишком высока, чтобы поддерживать эффективную механическую прочность в течение требуемого периода времени.

Синтетические полимеры

Синтетический полимер – это биологически неактивный материал, который практически безвреден для живого организма. Основными преимуществами синтетического полимерного биоматериала являются отсутствие иммуногенности, канцерогенности, тератогенности и токсичности [19, 20]. Обычно используемые

синтетические полимеры в основном представляют собой альфа-гидроксикислоты, включая полимолочную кислоту (PLA), полигликолевую кислоту (PGA), полигликолевую кислоту/полимолочную кислоту (PGLA), поликапролактон (PCL), полидиоксанон (PDX) и т. д. PLA и PCL относительно медленно биodeградируемые материалы (от нескольких месяцев до нескольких лет), в то время как скорость деградации PGA и PDX относительно высока (от недель до месяцев). PGLA полимеризуется гликолидом и лактидом в различных пропорциях, таким образом объединяя преимущества и недостатки двух компонентов [21-23].

PLLA отвечает требованиям механической прочности в качестве БМС, однако длительное время деградации (4-6 месяцев) ограничивает их применение [24, 25]. Скорость деградации PGLA может быть скорректирована контролем соотношения гликолида и лактида. Поэтому PGLA-стент может потенциально применяться не только в качестве противовоспалительного средства, но и в качестве временного стента для опорной и дренажной функции [26-28].

В. Hadaschik и соавт. провели эксперимент с использованием биоразлагаемого стента «Uriprene», состоящий из L-лактида, гликолида и сополиэфирных компонентов, аналогичных используемым в рассасывающихся швах, и протестировали его на модели свиньи. Стент «Uriprene» полностью разрушается через 7-10 недель, обеспечивая отличный отток мочи с минимальным гидронефрозом по сравнению с контролем [29].

Однако он оказался слишком податливым, не выдерживающим радиальной компрессионной нагрузки, что затрудняет установку непосредственно по струне-проводнику. Кроме того, 7-10 недель это слишком долгий период дренирования после неосложненной уретероскопии.

Второе и третье поколение стента «Uriprene» было разработано для более быстрого разрушения (90% стентов полностью разлагались за 2-4 недели) и было усилено, чтобы обеспечить лучшую осевую жесткость, что позволяет установить его по струне-проводнику [30, 31]. Все стенты однородно деградировали от дистального до проксимального конца и обструкции не возникало.

Исследования отечественных авторов также сообщают о положительных результатах применения данной технологии.

Проведено сравнительное исследование морфофункциональных изменений мочеочника у кроликов после установки стента из полиуретана (контрольная группа) и полимерных стентов из комбинации поли-3-гидроксibuтирата с поли-4-гидроксibuтиратом П(ЗГБ/4ГБ) и смеси поли-3-гидроксibuтирата с поликапролактоном П(ЗГБ)/ПКЛ (экспериментальные группы). Несмотря на разные показатели физико-механических свойств

биodeградируемых стентов на основе ПГА доказано, что после имплантации тканевая реакция на оба типа стента сопоставима: стенка мочеочника сохраняет продольную складчатость, гипертрофия мышечной оболочки отсутствует, слизистая оболочка имеет гладкие контуры с равномерной толщиной переходного эпителия, тогда как в контрольной группе имеет место продуктивное воспаление с исходом в склероз [32].

Металлы

Металлы имеют отличную прочность и свойства биodeградации по сравнению с природными или синтетическими полимерами, что делает их привлекательным материалом для изготовления БМС [33]. Сплав на основе магния (Mg) считается подходящим, поскольку Mg естественным образом присутствует в организме человека, обладает хорошей биосовместимостью и продукты его разложения безвредны. Скорость разложения сплава Mg выше, чем у полимеров. J. Lock и соавт. [34, 35] подтвердили возможность применения магниевых сплавов в исследованиях БМС, показав, что сплав Mg обладает хорошими механическими характеристиками. Биоразлагаемый магниевый сплав является отличным материалом для изготовления БМС, но контроль коррозии магниевых сплавов все еще остается нерешенной проблемой в исследованиях. Модификация поверхности может быть одним из решений, которое обеспечит полезный подход для управления процессом коррозии.

В отличие от неконтролируемого разложения магниевых сплавов, разложение сплава железа (Fe) и цинка (Zn) является более контролируемым [36, 37], что дает им ряд преимуществ. Однако сплавы Fe и Zn не были зарегистрированы в исследовании БМС.

Авторы исследований также оценивали способность биodeградируемых материалов противостоять бактериальной адгезии и инкрустации. К сожалению, не зарегистрировано различия по сравнению с обычными стентами в подверженности к бактериальной адгезии.

ФИЗИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ

Помимо разработки новых материалов, покрытый и БМС, перспективным и малоизученным направлением является использование физических методов воздействия, препятствующих формированию биопленки и развитию инкрустации.

M. Gabi и соавт. в своем исследовании осуществили попытку применения энергии электрических микротоков, подаваемых на платиновые электроды, наносимые на поверхность стентов. Исследовали возможность препятствия энергии электрических микротоков образованию кондиционирующей пленки на поверх-

ности стента и бактериальной адгезии, путем применения различных по плотности платиновых электродов в качестве покрытия катетера. В этой модели использовали среду с искусственной мочой, колонизированной бактериальным штаммом *P. mirabilis*. Формирование биопленок анализировали с помощью атомно-силовой микроскопии. Также оценивали способность бактерий к адгезии, росту и выживанию на электродах с различной плотностью тока. Применяя переменные плотности микротоков на платиновых электродах, возможно создание поверхности, которая активно удаляет кондиционирующую пленку и значительно снижает адгезию бактерии. Результаты этого исследования могут быть адаптированы к конструкции катетера для клинического использования. Однако данная технология подразумевает контактный механизм воздействия на стент, тем самым делая процесс дренирования травматичным, повышая риск повторного инфицирования [38].

В исследовании Z. Hazan и соавт. продемонстрировано, что поверхностные акустические волны с низкой энергией (частота от 100 до 300 кГц) эффективно предотвращают образование микробных биопленок на медицинских устройствах. Применяя упругие акустические волны в нанометровом диапазоне, достигнуто предотвращение роста биопленок из 4-х культур бактерий и грибов вида *Candida*. Акустические волны на поверхности дренажей отталкивают бактерий и препятствуют адгезии планктонных микроорганизмов к твердым поверхностям, что является начальной фазой развития микробной биопленки. Авторы продемонстрировали эффективность применения данной технологии на модели дренирования мочевого пузыря кролика катетером Фолея, контактно воздействуя на него акустическими волнами, тем самым поддерживая стерильность мочи в течение 9 суток, по сравнению с 2-мя – у контрольных животных. Сканирующая электронная микроскопия продемонстрировала меньшее количество образованных биопленок на поверхности этих катетеров [39].

В похожем эксперименте M. Korol и соавт. исследовано устройство, содержащее пьезоэлемент, способный контактно передавать низкочастотные поверхностные акустические волны (ПАВ) на уретральный катетер с частотой 100 кГц.

ПАВ при одновременном использовании антибактериального препарата смогли уменьшить количество бактерий, содержащихся в биопленках на 48,5% в трех клинически значимых видах бактерий: *E. coli*, *S. epidermidis* и *P. aeruginosa*. Более того, анализ транскриптома показал, что ПАВ может изменить схему транскрипции *P. Aeruginosa*. Это указывает на то, что сигнал может специфически определяться бактерией [40].

Высокий потенциал, заложенный в использовании ультразвуковой акустической энергии для предотвращения, подавления и разрушения биопленок,

обусловил обширную исследовательскую работу, направленную на ее использование в клинической практике. Поскольку различные лаборатории использовали разные системы, появились противоречивые результаты. В отличие от биоцидных эффектов комбинаций антибиотиков и ультразвука, W. Pitt и соавт. обнаружили, что ультразвук низкой интенсивности (2 Вт/см²), вводимый с низкой частотой 70 кГц в качестве единственного лечения, усиливает рост биопленки *S. epidermidis*, *E. coli* и *P. aeruginosa*. Предполагалось, что это связано с улучшенным транспортом кислорода и питательных веществ к клеткам [41].

Противоречивые результаты, полученные при изменении параметров акустической энергии, наглядно продемонстрировали, что для оптимальной активности требуются разные типы акустической энергии, различающиеся по частоте и интенсивности. Таким образом, применяемые уровни ультразвуковой энергии могут играть решающую роль в результатах обработки существующих биопленок или в предотвращении их формирования *de novo*.

Например, было обнаружено, что высокие уровни плотности ультразвуковой энергии эффективны при очистке поверхностей отсутствующих биопленок. Поверхности, покрытые 10⁹ КОЕ/мл бактерий, могут быть очищены с помощью аксиально распространяемого ультразвука (APU) [42].

APU, подаваемый в виде 30-секундных импульсов с интенсивностью 35-45 Вт или 6-9 Вт, с использованием зондов для частот 350 кГц, 150 кГц и 20 кГц, эффективно удалял биопленки *P. mirabilis* из заполненных водой стеклянных трубок. Однако и здесь эффективность была обратно пропорциональна используемой частоте. Частота 20 кГц оказалась наиболее эффективной, удалив 87,5% биопленки с поверхности трубок, в то время как APU, применяемая на частотах 150 кГц и 350 кГц, удалила только 66,8% и 31,3% биопленок соответственно [43].

В настоящее время только для контактного способа применения акустических волн имеется проработанная в экспериментальных условиях доказательная база.

Известны способы дистанционного высокочастотного акустического воздействия для очистки материалов [44]. Основной проблемой воздействия высокой частотой на глубокозалегающие объекты является снижение эффективности ее воздействия пропорционально глубине проникновения, а повышение мощности выходного сигнала сопряжено с появлением термического эффекта в пятне контакта с поверхностью [45].

Существует способ применения ультразвука для неинвазивной санации мочеточниковых стентов с поверхности тела над его проекцией. Согласно описанию, акустическое воздействие осуществлялось

неинвазивно. Получены предварительные положительные клинические результаты. К сожалению, более подробное описание и объяснение эффекта отсутствует, а сама работа выполнена с попыткой адаптации авторами прибора, разработанного с другой целью и для иной области применения [46]. Данная работа не получила дальнейшего развития. Исходя из физики процесса можно предположить, что выбрана слишком высокая частота воздействия (42 кГц), не способная оказать достаточного эффекта на требуемой глубине. Результаты применения данной технологии отражены лишь в единичных публикациях тезисов в материалах региональных конференции [47].

Особенностями применения ультразвука в данном медико-технологическом процессе являются:

- неинвазивность процесса, что ставит задачу обеспечения эффективности воздействия с поверхности тела пациента в глубину гетерогенной среды, без потери мощности и количества сообщаемой энергии;

- необходимость снижения теплового эффекта на уровне кожного покрова, поскольку предыдущее условие требует, с одной стороны, значительного повышения амплитуды ультразвуковых колебаний на рабочей поверхности инструмента, а, с другой стороны – повышения ее рабочей площади.

Первая особенность требует учета эффекта затухания акустических колебаний при их распространении по биотканям и здесь необходимо учитывать как коэффициенты затухания разных типов тканей, так и специфику распространения акустических волн и в первую очередь квадратичную зависимость затухания от частоты. Поэтому представляется рациональным выбор наиболее низкой несущей частоты из разрешенных к применению.

Нами предложен способ неинвазивной санации мочеточниковых стентов (патент на изобретение № 2693002 от 28.06.2019). Применение данного способа заключается в том, что ультразвуковое воздействие осуществляют амплитудно – импульсным модулированным сигналом. В качестве несущей частоты используют низкочастотную часть ультразвукового спектра (16-30 кГц), а в качестве модулирующей — применяют частоты, кратные сетевому питающему напряжению и сформированные на его основе. Для повышения эффективности процесса, частота ультразвукового воздействия выбирается в нижней части ультразвукового диапазона до 26,5 кГц [48]. Для обеспечения компромисса между противоречивыми требованиями вышечисленных условий, для питания ультразвукового излучателя использован амплитудно-модулированный сигнал, приближенный к импульсному режиму работы. Для упрощения вопроса реализации предлагаемого способа была принята частота модуляции кратная частоте сетевого питающего напряжения в 50 Гц. Такой режим работы обеспечивает возможность, с одной стороны, по-

высить пиковую амплитуду ультразвуковых колебаний почти в полтора раза, а с другой – обеспечить снижение теплового поверхностного эффекта на кожный покров при работе излучателя.

Особенность такого типа сигнала в том, что за счет комплексного эффекта двухчастотного воздействия, с одной стороны, обеспечивается глубокое проникновение даже в неоднородную гетерогенную среду с незначительными отражениями и затуханием на границах сред, а с другой стороны, высокочастотная составляющая препятствует или, по крайней мере, существенно затрудняет, образование биопленок на поверхностях стента, что значительно повышает их резистентность к инкрустации солей.

С использованием разработанного излучателя проведено пилотное экспериментальное исследование для оценки эффективности экстракорпорального акустического воздействия с целью профилактики солевой инкрустации стентов.

Эксперимент проведен на 3-х беспородных собаках, без признаков инфекции мочевыводящих путей. Перед началом эксперимента с помощью анализатора шума определены точки приложения излучателя, в которых достигается наилучшая интенсивность звука и мощность акустического поля при экстракорпоральном воздействии. Производили билатеральное стентирование мочеточников полиуретановыми стентами 5 Ch. На 7-е сутки послеоперационного периода начинали воздействие прибором на поверхности тела собаки над проекцией мочеточникового стента, второй стент оставался интактным. По истечении 28 суток эксперимента стенты извлекали, производили резекцию обоих мочеточников для гистологического исследования. Стенты исследовали методами растровой электронной микроскопии и сканирующей зондовой микроскопии.

Течение послеоперационного периода гладкое. Лихорадка сходилась на 2-3 сутки. Макрогематурия купировалась в течение 4 суток. Лейкоцитурия и микрогематурия присутствовали перманентно. Атак пиелонефрита не наблюдали. Культуры бактерий в посевах мочи высеяно не было.

После извлечения средний вес озвученного стента составлял 0,5213 г, интактного – 0,6572 г ($p=0,00971$). При растровой электронной микроскопии на поверхности нового стента имеются стройные ряды технологических дефектов небольшого размера. На поверхности озвученного стента отмечаются наложения рыхлого нежного налета с тенденцией к той же исчерченности. Поверхность интактного стента покрыта грубой монолитной структурой с выраженными неровностями рельефа. При сканирующей зондовой микроскопии на поверхности нового стента высота ранее упомянутых технологических неровностей составляла $0,15 \pm 0,02$ мкм. На озвученном стенте высота наложений увеличилась до $1,7 \pm 0,52$ мкм. На интакт-

ном стенте высота наложения солей была выше и достигала $6,9 \pm 1,84$ мкм.

По результатам гистологического исследования острых воспалительных повреждений с десквамацией эпителия не наблюдалось. В стенке озвученных мочеточников отмечалась гипертрофия циркулярных и продольных мышечных волокон.

Начальный опыт применения экстракорпорального акустического воздействия для профилактики инкрустации мочеточникового стента наглядно демонстрирует перспективность дальнейших исследований в данном направлении.

ВЫВОДЫ

Несмотря на большой прогресс в разработке новых материалов и покрытий, проблема инкрустации и формирования биопленок на поверхности катетеров и внутренних дренажей далека от окончательного решения. Однако исследования, направленные на поиск веществ, обладающих максимальными биоинертными свойствами, являются перспективным направлением для понимания и решения проблемы осложнений стентирования мочевыводящих путей. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Serruys P. W., Onuma Y., Ormiston J. A., et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes. *Circulation* 2010;122(22):2301-2312. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.970772>.
- Saito Y, Tanaka T, Andoh A, et al. Usefulness of biodegradable stents constructed of poly-L-lactic acid monofilaments in patients with benign esophageal stenosis. *World journal of gastroenterology* 2007;13(29):3977-3980. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i29.3977>.
- Gimenez M. E., Palermo M., Houghton E., et al. Biodegradable biliary stents: a new approach for the management of hepaticocirrhosis strictures following bile duct injury. *Arquivos brasileiros de cirurgia digestiva* 2016;29(2):112-116. <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600020012>
- Vondrys D., Elliott M. J., McLaren C. A., Noctor, C., et al. First experience with biodegradable airway stents in children. *The Annals of Thoracic Surgery* 2011; 92(5):1870-1874. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.07.042>.
- Chew B. H., Lange D. Advances in ureteral stent development. *Current Opinion in Urology* 2016; 26(3):277-282. <https://doi.org/10.1097/mou.0000000000000275>.
- Janssen C., Lange D., Chew B. H. Ureteral stents – future developments. *British Journal of Medical and Surgical Urology* 2012; 5:11-17. [https://doi.org/10.1016/s1875-9742\(12\)60004-4](https://doi.org/10.1016/s1875-9742(12)60004-4).
- Wang L., Yang G., Xie H., et al. Prospects for the research and application of biodegradable ureteral stents: From bench to bedside. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 2018; 29:1657-1666. <https://doi.org/10.1080/09205063.2018.1498184>.
- Barros A. A., Oliveira C., Ribeiro A. J., et al. In vivo assessment of a novel biodegradable ureteral stent. *World Journal of Urology* 2017; 36(2):277-283. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2124-3>.
- Schlick R. W., Planz K. Potentially useful materials for biodegradable ureteric stents. *BJU International* 1997;80(6):908-910. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1997.00484.x>.
- Lv X., Li Z., Chen S., et al. Structural and functional evaluation of oxygenating keratin/silk fibroin scaffold and initial assessment of their potential for urethral tissue engineering. *Biomaterials* 2016;84:99-110. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2016.01.032>.
- Huang J. W., Lv X. G., Li Z., et al. Urethral reconstruction with a 3D porous bacterial cellulose scaffold seeded with lingual keratinocytes in a rabbit model. *Biomedical Materials* 2015; 10(5):055005. <https://doi.org/10.1088/1748-6041/10/5/055005>.
- Dai X., Ma C., Lan Q., et al. 3D bioprinted glioma stem cells for brain tumor model and applications of drug susceptibility. *Biofabrication* 2016; 8(4):045005. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/8/4/045005>.
- Pulieri E., Chiono V., Ciardelli G., et al. Chitosan/gelatin blends for biomedical applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 2008; 86A(2):311-322. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31492>.
- Włodarczyk-Biegun M. K., del Campo A. 3D bioprinting of structural proteins. *Biomaterials* 2017;134:180-201. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.04.019>.
- Auge B. K., Ferraro R. F., Madenjian A. R., et al. Evaluation of a dissolvable ureteral drainage stent in a swine model. *The Journal of Urology* 2002; 168(2):808-812. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)64748-9](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)64748-9).
- Barros A. A., Rita A., Duarte C., et al. Bioresorbable ureteral stents from natural origin polymers. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. 2014; 103(3):608-617. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33237>.
- Barros A. A., Oliveira C., Ribeiro A. J., et al. In vivo assessment of a novel biodegradable ureteral stent. *World Journal of Urology* 2017; 36(2):277-283. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2124-3>.
- Barros A. A., Oliveira C., Reis R. L., et al. Ketoprofen-eluting biodegradable ureteral stents by CO2 impregnation: In vitro study. *International Journal of Pharmaceutics* 2015; 495(2):651-659. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.040>.
- Freundenberg S., Werwag S., Kaess M., et al. Biodegradation of absorbable sutures in body fluids and ph buffers. *European Surgical Research* 2004; 36(6):376-385. <https://doi.org/10.1159/000081648>.
- Gunatillake P., Mayadunne R., Adhikari R. Recent developments in biodegradable synthetic polymers. *Biotechnology Annual Review* 2006; P. 301-347. [https://doi.org/10.1016/s1387-2656\(06\)12009-8](https://doi.org/10.1016/s1387-2656(06)12009-8).
- Wang X., Zhang L., Chen Q., et al. A nanostructured degradable ureteral stent fabricated by electrospinning for upper urinary tract reconstruction. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 2015;15(12):9899-9904. <https://doi.org/10.1166/jnn.2015.10747>.
- Zhu Y., Yang K., Cheng R., et al. The current status of biodegradable stent to treat benign luminal disease. *Materials Today* 2017; 20(9):516-529. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2017.05.002>.
- Zong X., Ran S., Kim K. S., et al. Structure and morphology changes during in vitro degradation of electrospun poly (glycolide-co-lactide) nanofiber membrane. *Biomacromolecules* 2003; 4(2):416-423. <https://doi.org/10.1021/bm025717o>.
- Li G., Wang Z. X., Fu W. J., et al. Introduction to biodegradable polylactic acid ureteral stent application for treatment of ureteral war injury. *BJU International* 2011; 108: 901-906. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410x.2010.09992.x>.
- Lumiaho J., Heino A., Pietiläinen T., et al. The morphological, in situ effects of a self-reinforced bioabsorbable polylactide (SR-PLA 96) ureteric stent; an experimental study. *The Journal of Urology* 2000;164(4):1360-1363. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)67199-6](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(05)67199-6).
- Yang G., Xie H., Huang Y., et al. Immersed multilayer biodegradable ureteral stent with reformed biodegradation: An in vitro experiment. *Journal of Biomaterials Applications* 2017; 31(8):1235-1244. <https://doi.org/10.1177/0885328217692279>.
- Zou T., Wang L., Li W., et al. A resorbable bi-component braided ureteral stent with improved mechanical performance. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 2014; 38:17-25. <https://doi.org/10.1016/j.jmbm.2014.06.004>.
- Wang X., Shan H., Wang J., et al. Characterization of nanostructured ureteral stent with gradient degradation in a porcine model. *International Journal of Nanomedicine* 2015; 10:3055-3064. <https://doi.org/10.2147/ijn.s80810>.
- Hadaschik B. A., Paterson R. F., Fazli L., et al. Investigation of a novel degradable ureteral stent in a porcine model. *The Journal of Urology* 2008; 180(3):1161-1166. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.05.000>.
- Chew B. H., Lange D., Paterson R. F., et al. Next generation biodegradable ureteral stent in a Yucatan pig model. *The Journal of Urology* 2010; 183(2):765-771. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.09.073>.
- Chew B. H., Paterson R. F., Clinkscales K. W., et al. In vivo evaluation of the third generation biodegradable stent: a novel approach to avoiding the forgotten stent syndrome. *The Journal of Urology* 2013; 189(2):719-725. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.08.202>.
- Мылтыгашев М. П., Бояндин А. Н., Шумилова А. А. и др. Исследование эффективности применения биодegradируемых стентов на основе полигидроксиалканатов при пластике пиелoureтерального сегмента. *Урология* 2017;1:16-22. [Mylytygashev M. P., Boyandin A. N., Shumilova A. A. et al. Investigation of effectiveness of application of biodegradable stents on the basis of polyhydroxyalkanoates in the plastic of the pyeloureteral segment. *Urology* 2017;1:16-22.]

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- noatov pri plastike pieloureteralnogo segmenta. *Urologiya = Urology* 2017; 1:16-22. <https://doi.org/10.18565/urol.2017.1.16-22>. (In Russian)].
33. Mao L., Shen L., Chen J., et al. A promising biodegradable magnesium alloy suitable for clinical vascular stent application. *Scientific Reports* 2017; 7(1):46343. <https://doi.org/10.1038/srep46343>.
34. Lock J. Y., Draganov M., Whall A., et al. Antimicrobial properties of biodegradable magnesium for next generation ureteral stent applications. 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2012; 1378-1381. <https://doi.org/10.1109/embc.2012.6346195>.
35. Lock J. Y., Wyatt E., Upadhyayula S., et al. Degradation and antibacterial properties of magnesium alloys in artificial urine for potential resorbable ureteral stent applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2013; 102(3): 781-792. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34741>.
36. Mostaed E., Sikora-Jasinska M., Mostaed A., et al. Novel Zn-based alloys for biodegradable stent applications: Design, development and in vitro degradation. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 2016; 60:581-602. <https://doi.org/10.1016/j.jmbm.2016.03.018>.
37. Francis A., Yang Y., Virtanen S., et al. Iron and iron-based alloys for temporary cardiovascular applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 2015; 26(3):138. <https://doi.org/10.1007/s10856-015-5473-8>.
38. Gabi M., Hefermehl L., Lukic D., et al. Electrical micro current to prevent conditioning film and bacterial adhesion to urological stents. *Urological Research* 2010; 39(2):81-88. <https://doi.org/10.1007/s00240-010-0284-3>.
39. Hazan Z., Zumeris J., Jacob H., et al. Effective prevention of microbial biofilm formation on medical devices by low-energy surface acoustic waves. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006; 50(12):4144-4152. <https://doi.org/10.1128/aac.00418-06>.
40. Kopel M., Degtyar E., Banin E. Surface acoustic waves increase the susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to antibiotic treatment. *Biofouling* 2011; 27(7):701-711. <https://doi.org/10.1080/08927014.2011.597051>.
41. Pitt W. G., Ross S. A. Ultrasound increases the rate of bacterial cell growth. *Biotechnology Progress* 2003; 19(3):1038-1044. <https://doi.org/10.1021/bp0340685>.
42. Carmen J. C., Roeder B. L., Nelson J. L., et al. Ultrasonically enhanced vancomycin activity against staphylococcus epidermidis biofilms *in vivo*. *Journal of Biomaterials Applications* 2004; 18(4):237-245. <https://doi.org/10.1177/0885328204040540>.
43. Oulahal-Lagsir N., Martial-Gros A., Bonneau M., et al. "Escherichia coli-milk" biofilm removal from stainless steel surfaces: Synergism between ultrasonic waves and enzymes. *Biofouling* 2003; 19(3):159-168. <https://doi.org/10.1080/08927014.2003.10382978>.
44. Келлер О. К., Кратыш Г. С., Лубяницкий Г. Д. Ультразвуковая очистка. Л.:Машиностроение 1977;184 с. [Keller O. K., Kratysh G. S., Lubyanskiy G. D. Ultrazvukovaya oshchistka. L.:Mashinostroenie 1977;184 s. (In Russian)].
45. Агранат Б. А., Дубровин М. Н., Хавский Н. Н., Эским Г. И. Основы физики и техники ультразвука. М.: Высшая школа.1987; 352 с. [Agranat B. A., Dubrovin M. N., Havskiy N. N., Eskim G. I. Osnovy fiziki i tehniki ultrazvuka. M.: Vysshayashkola.1987; 352 s. (In Russian)].
46. Новиков А. А., Резник Л. Б., Негров Д. А., и др. Способ активации репаративного остеогенеза. Номер патента: 2601858, Россия 2016. Номер заявки: 2015124669/14. Дата регистрации: 23.06.2015. Дата публикации: 10.11.2016. [Novikov A. A., Reznik L. B., Negrov D. A., i dr. Sposob aktivatsii reparativnogo osteogeneza. Nomer patenta: 2601858, Rossiya 2016. Nomer zayavki: 2015124669/14. Data registratsii: 23.06.2015. Data publikatsii: 10.11.2016. (In Russian)].
47. Шустер П. И., Новиков А.А., Шустер Я. Б., и др. Изменения ультраструктуры биопленок и гидродинамических показателей при неинвазивной ультразвуковой санации мочеточниковых стентов. Материалы XVI Конгресса Российского Общества Урологов «Урология в XXI веке» 2016; 393 с. [Shuster P. I., Novikov A. A., Shuster Ya. B., i dr. Izmeneniya ultrastrukturny bioplenok i gidrodinamicheskikh pokazateley pri neinvazivnoy ultrazvukovoy sanatsii mochetchnikovykh stentov. Materialy XVI Kongressa Rossiyskogo Obshchestva Urologov «Urologiya v XXI veke» 2016; 393 s. (In Russian)].
48. Новиков А. А., Цуканов А.Ю., Путинцева А. Р., Ахметов Д. С. Устройство неинвазивной санации мочеточниковых стентов. Номер патента: 2693002, Россия, 2018. Номерзаявки: 2018119633. Датарегистрации: 28.05.2019. Дата публикации: 28.06.2019. [Novikov A. A., Tsukanov A. Yu., Putintseva A. R., Ahmetov D. S. Ustroystvo neinvazivnoy sanatsii mochetchnikovykh stentov. Nomer patenta: 2693002, Rossiya, 2018. Nomer zayavki: 2018119633. Data registratsii: 28.05.2019. Data publikatsii: 28.06.2019. (In Russian)].

Сведения об авторах:

Цуканов А.Ю. – д.м.н., профессор; заведующий кафедры «Хирургических болезней и урологии ДПО», ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»; Омск, Россия; autt@mail.ru; РИНЦ AuthorID 469942

Ахметов Д.С. – аспирант кафедры «Хирургических болезней и урологии ДПО», ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет»; Омск, Россия; dsahmetov99@gmail.com

Новиков А.А. – д.т.н., профессор кафедры «Машиностроение и материаловедение», ФГБОУ ВО «Омский государственный технический университет»; Омск, Россия; yarus952@mail.ru

Негров Д.А. – к.т.н., доцент кафедры «Машиностроение и материаловедение», ФГБОУ ВО «Омский государственный технический университет»; Омск, Россия; negrov_d_a@mail.ru; РИНЦ AuthorID 684462

Путинцева А.Р. – аспирант кафедры «Машиностроение и материаловедение», ФГБОУ ВО «Омский государственный технический университет»; Омск, Россия; asya.mulyukova@mail.ru, РИНЦ AuthorID 927818

Вклад авторов:

Цуканов А.Ю. – дизайн обзора, 20%
Ахметов Д.С. – поиск научных публикаций, написание текста статьи, 20%
Новиков А.А. – определение актуальных исследований, 20%
Негров Д.А. – написание текста статьи, 20%
Путинцева А.Р. – определение актуальных исследований, 20%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Статья поступила: 17.09.20

Принята к публикации: 18.10.20

Information about authors:

Tsukanov A. Yu. – Dr. Sc., Professor, Head of Department of Surgical Diseases and Urology of postgraduate education, Omsk State Medical University; Omsk, Russia; autt@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3497-5856>

Akhmetov D.S. – postgraduate of Department of Surgical Diseases and Urology of postgraduate education, Omsk State Medical University; Omsk, Russia; dsahmetov99@gmail.com

Novikov A.A. – Dr. Sc., Professor of Department of Engineering and materials science, Omsk State Technical University; Omsk, Russia; yarus952@mail.ru

Negrov D.A. – Assistant Professor, Professor of Department of Engineering and materials science, Omsk State Technical University; Omsk, Russia; yarus952@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5713-5470>

Putintseva A.R. – postgraduate of Department of Engineering and materials science, Omsk State Technical University; Omsk, Russia; asya.mulyukova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9475-6412>

Authors' contributions:

Tsukanov A. Yu. – design review, 20%
Akhmetov D.S. – search for scientific publications, writing the text of an article, 20%
Novikov A.A. – definition of relevant research, 20%
Negrov D.A. – writing the text of the article, 20%
Putintseva A.R. – definition of relevant research, 20%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was performed without external funding.

Received: 17.09.20

Accepted for publication: 18.10.20



Почки требуют
своевременной
заботы

НЕФРОБАК

Сбалансированный комплекс, с уникальным механизмом действия, способствующий уменьшению выраженности и длительности эпизодов хронического пиелонефрита, а также профилактике обострений хронического пиелонефрита.

- Уникальное решение в комплексной терапии и профилактике обострений хронического пиелонефрита
- Повышает эффективность антибактериальной терапии
- Ингибирует образование биопленок



SHPHARMA[®]
source of healing

www.shpharma.ru

№ свидетельства госрегистрации RU.77.99.11.003.E.002596.07.19 от 30.07.2019

БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ