

ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ: ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ БИОРАЗЛАГАЕМЫХ МОЧЕТОЧНИКОВЫХ СТЕНТОВ

Гиясов Шухрат Искандарович^{1,2}, Нуриддинов Хусниддин Зафариддин угли², Абдужабборова Умида Машруковна¹, Туйгунов Лазизжон Хикматжон угли¹, Синдоров Жамшидбек Зокир угли¹, Рахимжонов Мухторжон Абдумалик угли¹, Бахромов Усмонжон Фазлиддин угли¹, Мухтаров Шухрат Турсунович^{1,2}, Акилов Фархад Атауллаевич^{1,2}, Di Tie^{3,4}, Yili Liu^{3,4}, Chunming Liu^{3,4}, Dongwei Xue^{3,4}, Jia Liu³, Fengming Dong³, Minqiang Gao³, Guangzong Gao³

1 - Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр урологии, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

3 - Инженерно-исследовательский центр непрерывной экстрезии Министерства образования Китая, Дальнянский университет Цзяотун, Дальян, Китай;

4 - Dongguan Eontec Co., Ltd., Дальян, Китай

ТИББИЙ ТЕХНОЛОГИЯДА ИННОВАЦИЯЛАР: БИОЛОГИК ПАРЧАЛАНУВЧИ СИЙДИК НАЙИ МЕТАЛЛ СТЕНТЛАРНИ ЯРАТИШ ИСТИҚБОЛЛАРИ

Гиясов Шухрат Искандарович^{1,2}, Нуриддинов Хусниддин Зафариддин ўгли², Абдужабборова Умида Машруковна¹, Туйгунов Лазизжон Хикматжон угли¹, Синдоров Жамшидбек Зокир угли¹, Рахимжонов Мухторжон Абдумалик угли¹, Бахромов Усмонжон Фазлиддин угли¹, Мухтаров Шухрат Турсунович^{1,2}, Акилов Фархад Атауллаевич^{1,2}, Di Tie^{3,4}, Yili Liu^{3,4}, Chunming Liu^{3,4}, Dongwei Xue^{3,4}, Jia Liu³, Fengming Dong³, Minqiang Gao³, Guangzong Gao³

1 - Тошкент тиббиёт академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 – Республика ихтисослаштирилган урология илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

3 – Хитой Таълим вазирлигининг узлуксиз экстрезия муҳандислиги тадқиқот маркази, Далиан Цзяотун университети, Далиан, Хитой

4 - Dongguan Eontec Co., Ltd., Дальян, Хитой

INNOVATIONS IN MEDICAL TECHNOLOGY: PROSPECTS FOR CREATION OF METAL BIODEGRADABLE URETERAL STENTS

Giyasov Shukhrat Iskandarovich^{1,2}, Nuriddinov Khusniddin Zafariddin Ugli², Abdujabborova Umida Mashrukovna¹, Tuigunov Lazizjon Khikmatjon Ugli¹, Sindorov Zhamshidbek Zokir Ugli¹, Rakhimjonov Mukhtorjon Abdumalik Ugli¹, Bakhromov Usmonjon Fazliddin Ugli¹, Mukhtarov Shukhrat Tursu novich^{1,2}, Akilov Farhad Ataulaevich^{1,2}, Di Tie^{3,4}, Yili Liu^{3,4}, Chunming Liu^{3,4}, Dongwei Xue^{3,4}, Jia Liu³, Fengming Dong³, Minqiang Gao³, Guangzong Gao³

1 - Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Urology, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

3 - Continuous Extrusion Engineering Research Center of the Ministry of Education of China, Dalian Jiaotong University, Dalian, China;

4 - Dongguan Eontec Co., Ltd., Dalian, China

e-mail: info@tta.uz

Резюме. Ушбу мақолада сийдик найи стентларнинг адабиётлар шархи маълумотлари келтирилган. Уларнинг пайдо бўлишининг тарихий томонлари, вазифалари ва урологияда қўлланилуви замонавий стентларнинг салбий ва ижобий хусусиятларини ҳисобга олиб кўриб чиқилган. Стентларни тайёрлаш технологияси асоратларни ва бемор учун ноқулайликларни камайиши томонга қараб ривожланиб бормоқда. Ўзининг биопарчаланувчи ва антибактериал активлиги сабабли магний қоришмаларининг устунлиги ўзига хос қизиқиш уйғотади. Мақолада янги авлод стентларини яратиш истиқболли йўналишлари ҳам кўриб чиқилган.

Калит сўзлар: сийдик йўллари дренажлаш, сийдик найи стенти, суправезикал обструкция, сийдик найи стриктураси.

Abstract. This article presents a review of the literature data on ureteral stents. The historical aspects of their appearance, their purpose and modern stents used in urology are considered taking into account positive and negative properties. Stent technology continues to progress towards reducing complications and discomfort for patients. Of particular interest are magnesium alloys, which have become excellent materials due to their biodegradability and antibacterial activity. The article also discusses promising directions in the creation of new generation stents.

Актуальность. В 1850-х годах доктор Чарльз Томас Стент (Charles Thomas Stent) изобрел первое устройство для снятия слепков зубов, которое позднее было названо в его честь "стен-том" [16, 35]. Этот термин начал применяться для обозначения хирургических процедур или операций, в которых стали использовать поддерживающее устройство для облегчения оттока мочи в мочевых путях и в других органах [26, 35]. В урологии до середины 20 века применялись термины "трубка", "катетер" и "шина". Однако в 1970-х годах в урологической литературе Гудвин предложил использовать термин "стент" в своей работе "Шина, стент, стинт" ("Splint, stent, stint") [15]. С тех пор мочеточниковые стенты широко используются в мочевыводящих путях при хирургических вмешательствах [15, 26, 35].

Вместе с расширением применения мочеточниковых стентов у пациентов, урологи стали обращать внимание на их недостатки, которые связаны с дискомфортом пациентов. Этот дискомфорт может проявляться в виде дизурии и сексуальной дисфункции. Кроме того, отмечаются проблемы с образованием инкрустированных камней в просвете стента, что может нарушить его основную предназначенную функцию, а также возникает риск инфицирования катетера и образования биопленки, что делает длительную антибиотикотерапию неэффективной.

Цель. Обзор и анализ литературных данных последних лет, посвященных созданию стентов нового поколения, является главной целью данной статьи.

Материалы. Для достижения этой цели был проведен анализ баз данных PubMed, EMBASE, Web of Science и Cochrane Library до декабря 2021 года.

Результаты. В ранних стадиях разработки стентов для мочевых путей силикон и полиуретан были выбранными материалами, так как они способствовали уменьшению процесса инкрустации мочевых солей на поверхности стентов [16]. Впоследствии, современные J-образные стенты (JJ), разработанные Finney R.P. и Hepperlen T., стали широко используемыми в мочевыводящих путях [14].

Обструкция мочеточников обычно возникает из-за внешней или внутренней компрессии при развитии обструктивной уропатии [36, 52]. Лечение обструкции мочеточников направлено на обеспечение проходимости мочевых путей, улучшение функции почек и снятие симптомов дискомфорта [25, 52]. Среди традиционных методов лечения урологических заболеваний включаются открытые, эндоурологические операции и малоинвазивные методы, однако стентирование

мочеточника становится предпочтительным вариантом на определенных стадиях развития заболевания [8, 11, 36]. Мочеточниковый стент представляет собой имплантат, который используется для дренирования верхних мочевых путей и облегчения проходимости мочеточника при его обструкции [8, 52]. Традиционно, для изготовления мочеточниковых стентов, особенно JJ-стентов, наиболее широко применяются полимеры, но их частая замена необходима для предотвращения различных осложнений, таких как инкрустации солями, инфекции, рецидивирующий стеноз и даже прорастание опухоли [6, 24].

Идеальный материал для создания мочеточниковых стентов должен быть полностью разлагаемым внутри организма. Биodeградируемые материалы, также известные как биорассасывающиеся материалы, способны постепенно разлагаться в организме человека без вызывания цитотоксичности [28, 56].

Несколько исследований сообщали об использовании мочеточниковых стентов, изготовленных из биоразлагаемых полимеров. Например, Soria и соавторы представили биоразлагаемый мочеточниковый стент на основе полимера, состоящего из Гликомера 631 (Биосин) и полигликолевой кислоты, прочность которого составила 57 Мпа [24]. Vargas и его коллеги разработали разлагаемый мочеточниковый стент из желатина с лекарственным покрытием для лечения карциномы верхних мочевых путей. Механические свойства этого стента оказались ниже, чем у обычно используемых полимерных материалов [5]. Однако, в отличие от биоразлагаемых мочеточниковых стентов на основе полимеров, металлические биodeградируемые стенты привлекли большое внимание ученых, так как механические свойства металлов, по своей природе, лучше, чем у полимеров, что делает их более эффективными для дилатации мочевых путей. Применение биоразлагаемых металлов в урологии является инновационной концепцией, о которой впервые сообщили Lock и его коллеги [32].

Металлические материалы, используемые для мочеточниковых стентов, обладают преимуществами по сравнению с полимерными имплантатами. Они проявляют более высокую антибактериальную активность и имеют лучшие механические свойства, что обеспечивает более эффективную проходимость мочи [17]. В отличие от полимерных стентов, подверженных бактериальной инфекции, современные мочеточниковые стенты из полимерных материалов предназначены для краткосрочного использования в мочевыводящих путях [21]. Частая замена полимерных стентов необходима для предотвращения различ-

ных осложнений, включая инкрустацию солями, инфекции и рецидивирующий стеноз [24].

С целью снижения частоты замены стентов, поддержания лучшей проходимости мочевого просвета и предотвращения осложнений, разрабатывают металлические мочеточниковые стенты [1, 24]. В последние годы они все чаще используются в качестве первой линии терапии или при неудачных результатах традиционных подходов. Некоторые из металлических мочеточниковых стентов, такие как Memokath™, Resonance™, Uventa™ и другие, прошли клинические испытания [24].

В отличие от полимерных стентов, металлические обладают более высокими механическими свойствами и обычно имеют более длительный срок службы. Однако даже у металлических стентов не удается полностью предотвратить инфекции и бактериурию из-за образования биопленки в течение длительного периода использования [2, 10].

Образование биопленки на поверхности материала является постоянным и неизбежным явлением для традиционных мочеточниковых стентов и считается первым шагом в процессе перимплантатной инфекции [3, 8, 34]. Исследование Beysens M. и Tailly T.O. выявило образование бактериальной биопленки в 24% случаев в первые 4 недели после операции и в более чем 70% случаев через 6 недель [8]. Помимо этого, другие исследования также связали перимплантатные инфекции с сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью [2]. Регулярное антибактериальное лечение не эффективно в предотвращении этих осложнений. Например, исследование Akaу et al. показало, что длительное лечение антибиотиками в течение всего периода нахождения стента в мочевых путях не приводило к значимой ремиссии инфекций [34]. Продолжительность нахождения стента является наиболее важным фактором риска образования биопленки [23].

Мета-анализ исследований, проведенный Junlin Lu et al. с участием 485 сексуально активных мужчин и женщин, сравнивал сексуальную функцию до и после эндоурологических процедур с установкой JJ стента [22]. Выводы анализа указывают на то, что мочеточниковый стент после эндоурологических процедур может быть важным фактором, вызывающим временную сексуальную дисфункцию как у мужчин, так и у женщин в послеоперационном периоде.

После своей функции в организме мочеточниковые стенты удаляются с использованием цистоскопических процедур, которые могут проводиться под местной анестезией в некоторых центрах или под общей анестезией в других [39]. Однако процедура удаления мочеточникового

стента часто вызывает физический дискомфорт и создает дополнительное экономическое бремя для пациентов и системы здравоохранения. Повторное воздействие анестезии на организм также нежелательно [13, 33, 49].

Поэтому научные исследования активно ищут альтернативные устройства для стентирования, которые эффективно дренировали бы мочу и при этом не требовали бы вторичной операции по удалению стента [12, 38]. Биоразлагаемые стенты привлекают все больший интерес исследователей благодаря своему естественному преимуществу: постепенной деградации поверхности, которая не способствует образованию биопленки [29, 41, 50].

Биодеградируемые магниевые сплавы для применения в урологии были исследованы впервые с точки зрения их деградируемости и антибактериальной активности в искусственной моче [12, 32]. Однако на сегодняшний день исследований, посвященных использованию биодеградируемых металлических мочеточниковых стентов немного. В одном исследовании Zhang et al. (2017) было показано, что чистый магний, сплав Mg-6Zn и сплав ZK60 не оказывают значительного негативного воздействия на мочеточники крыс и не обладают высокой токсичностью по отношению к их печени и почкам [55]. В другом исследовании Champagne et al. обнаружили, что чистый цинк и цинковые сплавы (Zn-0,5mass%Mg, Zn-1mass%Mg и Zn-0,5mass%Al) имеют более медленную скорость коррозии *in vitro*, чем чистый магний и сплав Mg-Zn-Mn [12].

Учитывая, что среднее клиническое время нахождения мочеточниковых стентов составляет от 8 до 12 недель, магниевые сплавы показали период деградации, наиболее соответствующий клиническим потребностям [7, 51]. В отличие от магния и его сплавов, железо и цинк, также изученные биоразлагаемые металлы, обычно имеют гораздо более длительный период деградации [9, 18].

Еще одним преимуществом магниевых сплавов является их антибактериальная активность, которая может быть полезной при использовании их в качестве материалов для имплантации в мочеточники [20, 27].

Ученые сравнили магний с другими потенциальными биоразлагаемыми металлическими материалами, такими как железо и цинк, и пришли к выводу, что магний является наилучшим кандидатом для изготовления мочеточниковых стентов. Он обладает подходящей скоростью коррозии и антимикробной активностью против широкого спектра бактерий и дрожжевых грибов, которые часто вызывают клинически значимые инфекции мочевыводящих путей.

Команда исследователей под руководством Tie Di разработала серию сплавов Mg-Ag в каче-

стве биоразлагаемых и антибактериальных материалов [42], а также биоразлагаемые сплавы Mg-Sr для фиксации костных переломов [43]. В своих исследованиях Tian Q. и его коллеги также изучали цитотоксичность сплава Mg-4Zn-1Sr (массовый %, ZJ41) в отношении клеток уротелия человека и его деградацию *in vitro* [40].

Исследование Tie Di et al. [46] было проведено с использованием сплава ZJ41 для создания мочеточниковых стентов. В ходе работы ученые изучили микроструктуру и электрохимические свойства стента, оценили его цитотоксичность *in vitro* и провели исследование биоразлагаемости, гистосовместимости и биосовместимости *in vivo* на крупной животной модели, а именно на диком кабане Guangxi Vama Minipig [30]. Для контроля была выбрана нержавеющая сталь, так как другие материалы мочеточниковых имплантатов, включая полимеры, предназначены для более короткого времени использования.

Ученые использовали уникальный полутвердый процесс реоформирования [44] для изготовления стентов на основе сплава Mg, что позволило получить утонченные недендритные микроструктуры и улучшить механические свойства по сравнению с традиционными методами металлургической обработки [53]. Эти результаты демонстрируют потенциал магниевого сплава ZJ41 в качестве перспективной альтернативы для производства биоразлагаемых мочеточниковых стентов.

Для данного исследования использовался сплав ZJ41 с номинальным содержанием 4,00% Zn и 1,00% Sr в матрице Mg, полученный с помощью реоэкструзионной машины из проволоки диаметром 1,0 мм [44]. Биоразлагаемый мочеточниковый стент из магниевого сплава был сравнен с нержавеющей сталью на модели свиного мочеточника в течение 14 недель. Исследователи пришли к выводу, что стент из магниевого сплава деградируется в организме с темпом, соответствующим клиническому времени нахождения мочеточниковых стентов, и не вызывает воспаления или патологических изменений в мочевыводительной системе. Сравнение с нержавеющей сталью показало аналогичную биосовместимость, но более высокую антибактериальную активность магниевого сплава. Эти результаты подтверждают перспективы использования магниевых сплавов для биоразлагаемых мочеточниковых стентов и расширяют понимание реакции мочевыводящих путей на металлические ионы и pH [44].

Исследователи Tie Di et al. изучили влияние сплава Mg-4Zn-1Sr (ZJ41) на мочевыводительную систему и выяснили, что новый сплав Mg-4Zn-0.5Sr (ZJ40) также подходит для изготовления мочеточниковых стентов на свиных моделях [48]. Эксперимент показал, что сплав ZJ40 не оказал

значительного влияния на выделение мочи и мочеиспускание по сравнению с контрольной группой после 14 недель имплантации, а также эффективно предотвратил потенциальное повреждение стенки мочеточника, ингибируя периимплантную инфекцию [48].

Другой сплав Mg-1,0Sr-0,5Ag (JQ) был создан методом полутвердой реэкструзии и исследован на животных, чтобы изучить его влияние на мочевыводительную систему [47]. Трех животных стентировали чистым магнием (Mg) в качестве контроля, а трех других стентировали сплавом JQ. Гистологическая оценка показала отсутствие токсичности после 12 недель нахождения имплантатов, а уродинамика мочевого пузыря оказалась нормальной в обеих группах. Микробиологические исследования также подтвердили хорошую биосовместимость и антибактериальную активность сплава JQ [47].

Оба исследования свидетельствуют о перспективности использования магниевых сплавов для создания биоразлагаемых мочеточниковых стентов и подтверждают их безопасность и эффективность для клинического применения.

Исследование показало, что биоразлагаемый сплав Mg-Sr-Ag обладает значительным потенциалом в качестве антибактериальных мочеточниковых стентов. Процесс реоотверждения сплава привел к полной сфероидизации и измельчению матрицы, а также частиц Mg₁₇Sr₂ и Mg₄Ag. Анализ XPS выявил присутствие Mg(OH)₂, MgO, CaC₂O₄, SrCl₂ и AgCl в слое разложения.

Прочностные испытания показали увеличение предела прочности при растяжении с 105,9 МПа в чистом магнии до 223,7 МПа в сплаве JQ. *In vitro* исследования подтвердили приемлемую цитотоксичность сплава, а анализы крови показали его превосходную гистосовместимость.

Результаты цистометрии показали, что сплав JQ оказывает меньшее негативное влияние на функции мочевого пузыря по сравнению с чистым магнием, благодаря высокой антибактериальной активности, обусловленной высвобождением ионов серебра. Это привело к значительному снижению количества бактерий в моче.

Таким образом, сплав JQ обладает дополнительными преимуществами, включая снижение частоты других осложнений, таких как образование камней мочеточника, вызванных ненужным временем пребывания стента. Эти открытия делают сплав JQ особенно заслуживающим внимания кандидатом в качестве материала для мочеточниковых имплантатов.

Выводы. На сегодняшний день идеальный материал для мочеточниковых стентов остается неопределенным. Широко используемые полимерные стенты не эффективно предотвращают

образование бактериальной биопленки и подвержены инкрустации солями мочи при длительном использовании, требуя частой замены или удаления.

В связи с этим, активно разрабатываются стенты на основе различных металлических сплавов, обладающих антибактериальной активностью и биоразлагаемостью в организме. Среди потенциальных кандидатов, которые показали наилучшие результаты в экспериментальных исследованиях, – различные сплавы магния.

Однако для выбора оптимального состава сплава и его дальнейшего применения в клинических условиях требуется проведение дополнительных рандомизированных, проспективных и многоцентровых исследований, в которых будут использованы различные модели животных. Только такие исследования помогут более точно определить эффективность и безопасность мочеточниковых стентов на основе магниевых сплавов.

Литература:

1. Abbasi A., Wyre H.W., Ogan K. Use of full-length metallic stents in malignant ureteral obstruction, *J. Endourol.* 27 (5) (2013). P. 640–645.
2. Akay A.F., Aflay U., Gedik A., Sahin H., Bircan M.K. Risk factors for lower urinary tract infection and bacterial stent colonization in patients with a double J ureteral stent, *Int. Urol. Nephrol.* 39 (1) (2007). P. 95–98.
3. Arkusz K., Pasik K., Halinski A., Halinski A. Surface Analysis of Ureteral Stent before and after Implantation in the Bodies of Child Patients, *Urolithiasis*, 2020.
4. ASTM, Standard Practice for Codification of Certain Nonferrous Metals and Alloys, B275, Cast and Wrought, 2013.
5. Barros A.A., Browne S., Oliveira C., Lima E., Duarte A.R.C., Healy K.E., Reis R.L. Drug-eluting biodegradable ureteral stent: new approach for urothelial tumors of upper urinary tract cancer, *Int. J. Pharmaceut.* 513 (1–2) (2016). P. 227–237.
6. Betschart P., Zumstein V., Buhmann M.T., Altenried S., Babst C., Mullhaupt G., Gusewell S., Schmid H.P., Ren Q., Abt D. Symptoms associated with long-term double-J ureteral stenting and influence of biofilms, *Urology* 134 (2019). P. 72–78.
7. Betschart P., Zumstein V., Buhmann M.T., Altenried S., Babst C., Mullhaupt G., Gusewell S., Schmid H.P., Ren Q., Abt D. Symptoms associated with long-term double-J ureteral stenting and influence of biofilms, *Urology* 134 (2019). P. 72–78.
8. Beysens M., Tailly T.O. Ureteral stents in urolithiasis, *Asian J. Urol.* 5 (4) (2018). P. 274–286.
9. Bowen P.K., Shearier E.R., Zhao S., Guillory R.J., Zhao F., Goldman J., Drelich J.W. Biodegradable metals for cardiovascular stents: from clinical concerns to recent Zn-alloys, *Adv. Healthc. Mater.* 5 (10) (2016). P. 1121–1140.
10. Buhmann M.T., Abt D., Altenried S., Rupper P., Betschart P., Zumstein V., Maniura-Weber K., Ren Q. Extraction of biofilms from ureteral stents for quantification and cultivation-dependent and -independent analyses, *Front. Microbiol.* 9 (2018).
11. Castagnetti M., Iafrate M., Esposito C., Subramaniam R. Searching for the least invasive management of pelvi-ureteric junction obstruction in children: a critical literature review of comparative outcomes, *Front. Pediatr.* 8 (2020). P. 6.
12. Champagne S., Mostaed E., Safizadeh F., Ghali E., Vedani M., Hermawan H. In Vitro Degradation of absorbable zinc alloys in artificial urine, *Materials* 12 (2) (2019). P. 295.
13. Disma N., O’Leary J.D., Loepke A.W., Brambrink A.M., Becke K., Clausen N.G., De Graaff J.C., Liu F., Hansen T.G., McCann M.E., Salorio C.F., Soriano S., Sun L.S., Szmuk P., Warner D.O., Vutskits L., Davidson A.J. Anesthesia and the developing brain: a way forward for laboratory and clinical research, *Pediatr. Anesth.* 28 (9) (2018). P. 758–763.
14. Finney R.P. Experience with new double J ureteral catheter stent, *J. Urol.* 120(6) (1978). P. 678–681.
15. Finney R.P., Hopkins S.C. Ureteric stents. *Urological Prostheses, Appliances and Catheters*, Springer London, London, 1992. P. 33–72.
16. Forbes C., Scotland K.B., Lange D., Chew B.H. Innovations in ureteral stent technology, *Urol. Clin.* 46 (2) (2019). P. 245–255.
17. Fu J., Su Y., Qin Y.X., Zheng Y., Wang Y., Zhu D. Evolution of metallic cardiovascular stent materials: a comparative study among stainless steel, magnesium and zinc, *Biomaterials* 230 (2020), 119641.
18. Hernandez-Escobar D., Champagne S., Yilmazer H., Dikici B., Boehlert C.J., Hermawan H. Current status and perspectives of zinc-based absorbable alloys for biomedical applications, *Acta Biomater.* 97(2019). P.1–22.
19. Hitchcock M., Wang Y., Fan Z. Secondary solidification behaviour of the Al–Si–Mg alloy prepared by the rheodiecasting process, *Acta Mater.* 55 (5) (2007). P. 1589–1598.
20. Jin T., He Y. Antibacterial activities of magnesium oxide (MgO) nanoparticles against foodborne pathogens, *J. Nanopart. Res.* 13 (12) (2011). P. 6 877–6 885.
21. Joshi H.B., Chitale S.V., Nagarajan M., Irving S.O., Browning A.J., Biyani C.S., Burgess N.A. A prospective randomized single-blind comparison of ureteral stents composed of firm and soft polymer, *J. Urol.* 174 (6) (2005). P. 2303–2306.
22. Junlin Lu, Yinghong Lu, Yang Xun, Fan Chen, Shaogang Wang, Shiyi Cao. Impact of Endourological procedures with or without double-J stent on sexual function: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urology* (2020) 20:13.

23. Kawahara T., Ito H., Terao H., Yoshida M., Matsuzaki J., Ureteral stent encrustation, incrustation, and coloring: morbidity related to indwelling times, *J. Endourol.* 26 (2) (2011). P. 178–182.
24. Khoo C.C., Abboudi H., Cartwright R., El-Husseiny T., Dasgupta R. Metallic ureteric stents in malignant ureteric obstruction: a systematic review, *Urology* 118 (2018). P. 12–20.
25. Kwong J., Schiefer D., Aboalsamh G., Archambault J., Luke P.P., Sener A. Optimal management of distal ureteric strictures following renal transplantation: a systematic review, *Transpl. Int.* 29 (5) (2016). P. 579–588.
26. Lam J.S., Gupta M., *Ureteral Stents*. Humana Press, Totowa, NJ, 2007. P. 465–493.
27. Lellouche J., Kahana E., Elias S., Gedanken A., Banin E., Antibiofilm activity of nanosized magnesium fluoride, *Biomaterials* 30 (30) (2009). P. 5969–5978.
28. Li C.M., Guo C.C., Fitzpatrick V., Ibrahim A., Zwierstra M.J., Hanna P., Lechtig A., Nazarian A., Lin S.J., Kaplan D.L. Design of biodegradable, implantable devices towards clinical translation, *Nat. Rev. Mater.* 5 (1) (2020). P. 61–81.
29. Li X.P., Gao H., Sun X.L., Huang Z.X., Wang B., Li Y., Wei W., Wang C.J., Ni Y.L. A preliminary study on the role of *Bacteroides fragilis* in stent encrustation, *World J. Urol.* P. 10.
30. Liu B.M., Liu Y., Wang L., Hou C.S., An M.W. RNA-seq-based analysis of the hypertrophic scarring with and without pressure therapy in a Bama minipig model, *Sci. Rep* 8 (2018). P. 12.
31. Lock J.Y., Wyatt E., Upadhyayula S., Whall A., Nuñez V., Vullev V.I., Liu H. Degradation and antibacterial properties of magnesium alloys in artificial urine for potential resorbable ureteral stent applications, *J. Biomed. Mater. Res.* 102 (3) (2014). P. 781–792.
32. Lock J.Y., Wyatt E., Upadhyayula S., Whall A., Nunez V., Vullev V.I., Liu H. Degradation and antibacterial properties of magnesium alloys in artificial urine for potential resorbable ureteral stent applications, *J. Biomed. Mater. Res. A* 102 (3) (2014). P. 781–792.
33. Lu J.L., Lu Y.H., Xun Y., Chen F., Wang S.G., Cao S.Y. Impact of endourological procedures with or without double-J stent on sexual function: a systematic review and meta-analysis, *BMC Urol.* 20 (1) (2020). P. 8.
34. Moltzahn F., Haeni K., Birkhäuser F.D., Roth B., Thalmann G.N., Zehnder P., Peri-interventional antibiotic prophylaxis only vs continuous low-dose antibiotic treatment in patients with JJ stents: a prospective randomised trial analysing the effect on urinary tract infections and stent-related symptoms, *BJU Int.* 111 (2) (2013). P. 289–295.
35. Roguin A., Stent: the man and word behind the coronary metal prosthesis, *Circ. Cardiovasc. Interv.* 4 (2) (2011). P. 206–209.
36. Salter S., Lee A., Jaya J., Suh N., Yii M.K., Saunder A. Timely surgical intervention for ureteric complications ensures adequate graft function in renal transplantation: a 10-year review, *ANZ J. Surg.* 90 (7–8) (2020). P. 1340–1346.
37. Shen Y.F., Guan R.G., Zhao Z.Y., Misra R.D.K., Ultrafine-grained Al–0.2Sc–0.1Zr alloy: the mechanistic contribution of nano-sized precipitates on grain refinement during the novel process of accumulative continuous extrusion, *Acta Mater.* 100 (2015). P. 247–255.
38. Soria F., Morcillo E., Serrano A., Budia A., Fernandez I., Fernandez-Aparicio T., Sanchez-Margallo F.M. Evaluation of a new design of antireflux-biodegradable ureteral stent in animal model, *Urology* 115 (2018). P. 59–64.
39. Sundaramurthy S., Joseph Thomas R., Herle K., Mathai Jeyaseelan J., Jacob Kurian J. Double J stent removal in paediatric patients by Vellore Catheter Snare technique: a randomised control trial, *J. Pediatr. Urol.* 15 (6) (2019) 661.e1–661.e8.
40. Tian Q., Zhang C., Deo M., Rivera-Castaneda L., Masoudipour N., Guan R., Liu H. Responses of human urothelial cells to magnesium-zinc-strontium alloys and associated insoluble degradation products for urological stent applications, *Mater. Sci. Eng. C* 96 (2019). P. 248–262.
41. Tie D., Feyerabend F., Mueller W.D., Schade R., Liefelth K., Kainer K.U., Willumeit R. Antibacterial biodegradable Mg-Ag alloys, *Eur. Cell. Mater.* 25 (2013). P. 284–298.
42. Tie D., Feyerabend F., Muller W.D., Schade R., Liefelth K., Kainer K.U., Willumeit R. Antibacterial biodegradable Mg-Ag alloys, *Eur. Cells Mater.* 25 (2013). P. 284–298.
43. Tie D., Guan R., Liu H., Cipriano A., Liu Y., Wang Q., Huang Y., Hort N. An in vivo study on the metabolism and osteogenic activity of bioabsorbable Mg–1Sr alloy, *Acta Biomater.* 29 (2016). P. 455–467.
44. Tie D., Zhang B., Yan L., Guan R., Ji Z., Liu H., Zhang D., Liu D., Chen M. Rheological solidification behavior and mechanical properties of AZ91-Sn alloys, *Crystals* 9 (12) (2019). P. 641.
45. Tie D., Zhang B., Yan L., Guan R., Ji Z., Liu H., Zhang D., Liu D., Chen M. Rheological solidification behavior and mechanical properties of AZ91-Sn alloys, *Crystals* 9 (12) (2019).
46. Tie Di, Huinan Liu, Renguo Guan, Patricia Holt-Torres, Yili Liu, Yang Wang, Norbert Hort. *In vivo* assessment of biodegradable magnesium alloy ureteral stents in a pig model. *Acta Biomaterialia* 116 (2020). P. 415–425.
47. Tie Di, Norbert Hort, Minfang Chen, Renguo Guan, Sviatlana Ulasevich, Ekaterina V. Skorb, Dapeng Zhao, Yili Liu, Patricia Holt-Torres, Huinan

- Liu. *In vivo* urinary compatibility of Mg-Sr-Ag alloy in swine model. *Bioactive Materials*.
48. Tie Di, Renguo Guana, Huinan Liu, Minfang Chen, Sviatlana A. Ulasevich, Ekaterina V. Skorb, Patricia Holt-Torres, Xiaopeng Lu, Norbert Hor. *In vivo* degradability and biocompatibility of a reformed Mg-Zn-Sr alloy for ureteral implantation. *Journal of Magnesium and Alloys* [m5+; January 9, 2021; 5:25]
49. Vutskits L., Davidson A. Update on developmental anesthesia neurotoxicity, *Curr. Opin. Anesth.* 30 (3) (2017). P. 337–342.
50. Wang S., Zhang X.Q., Li J.G., Liu C.S., Guan S.K. Investigation of Mg-Zn-Y-Nd alloy for potential application of biodegradable esophageal stent material, *Bioact. Mater.* 5 (1) (2020). P. 1–8.
51. Witte F., Feyerabend F., Maier P., Fischer J., Stormer M., Blawert C., Dietzel W., Hort N. Biodegradable magnesium-hydroxyapatite metal matrix composites, *Biomaterials* 28 (13) (2007). P. 2163–2174.
52. Xu Y.M., Feng C., Kato H., Xie H., Zhang X.R. Long-term outcome of ileal ureteric replacement with an iliopsoas muscle tunnel antirefluxing technique for the treatment of long-segment ureteric strictures, *Urology* 88 (2016). P. 201–206
53. Zareian Z., Emamy M., Malekan M., Mirzadeh H., Kim W.J., Bahmani A. Tailoring the mechanical properties of Mg-Zn magnesium alloy by calcium addition and hot extrusion process, *Mater. Sci. Eng. A* 774 (2020). 138929.
54. Zhang C., Lin J., Nguyen N.-Y.T., Guo Y., Xu C., Seo C., Villafana E., Jimenez H., Chai Y., Guan R., Liu H. Antimicrobial bioresorbable Mg-Zn-Ca alloy for bone repair in a comparison study with Mg-Zn-Sr alloy and pure Mg, *ACS Biomater. Sci. Eng.* 6 (1) (2020). P. 517–538.
55. Zhang S., Bi Y., Li J., Wang Z., Yan J., Song J., Sheng H., Guo H., Li Y. Biodegradation behavior of magnesium and ZK60 alloy in artificial urine and rat models, *Bioact. Mater.* 2 (2) (2017). P. 53–62.
56. Zhao D.W., Witte F., Lu F.Q., Wang J.L., Li J.L., Qin L. Current status on clinical applications of magnesium-based orthopaedic implants: a review from clinical translational perspective, *Biomaterials* 112 (2017). P. 287–302

**ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ:
ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ
БИОРАЗЛАГАЕМЫХ МОЧЕТОЧНИКОВЫХ
СТЕНТОВ**

*Гиясов Ш.И., Нуриддинов Х.З., Абдужабборова У.М.,
Туйгунов Л.Х., Синдоров Ж.З., Рахимжонов М.А., Ба-
хромов У.Ф., Мухтаров Ш.Т., Акилов Ф.А., Di Tie, Yili
Liu, Chunming Liu, Dongwei Xue, Jia Liu, Fengming
Dong, Minqiang Gao, Guangzong Gao*

Резюме. В данной статье представлен обзор литературных данных о мочеточниковых стентах. Исторические аспекты их появления, предназначения. Современные применяемые стенты в урологии рассмотрены с учетом положительных и отрицательных свойств. Технология изготовления стентов продолжает прогрессировать в направлении уменьшения осложнений и дискомфорта для пациентов. Особый интерес представляют магниевые сплавы, которые стали превосходными материалами благодаря своей биоразлагаемости и антибактериальной активности. В статье также рассматриваются перспективные направления в создании стентов нового поколения.

Ключевые слова: дренирование мочевых путей, мочеточниковый стент, суправезикальная обструкция, структура мочеточника.