

На правах рукописи

Чернявская Галина Игоревна

**ХИРУРГИЧЕСКАЯ КОНТРАЦЕПЦИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ
КОЛЬЦЕВИДНЫХ КЛЕММ, ОБЛАДАЮЩИХ
ТЕРМОМЕХАНИЧЕСКОЙ ПАМЯТЬЮ**

(экспериментально-клиническое исследование)

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Махмутходжаев Алишер Шавкатович

Научный консультант:

доктор медицинских наук, доцент

Герасимов Александр Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Дикке Галина Борисовна

доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Новикова Оксана Николаевна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и на сайте www.ssmu.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Варакута Елена Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. В современном мире каждой женщине должны быть законодательно предоставлены гарантии на реализацию права свободного репродуктивного выбора и репродуктивной автономии. В то же время, проблема профилактики аборт в Российской Федерации продолжает занимать особое место, что находит свое отражение в принятом государственном проекте «Концепция демографической политики РФ на период до 2025 года» и «Программе мероприятий по охране здоровья матери и плода».

Несмотря на успехи в области контрацепции, уровень аборт в России остается высоким – до 42% всех беременностей заканчивается искусственным прерыванием [Дикке Г.Б., 2011]. В настоящее время на трех рожденных детей приходится два аборт [Рябинкина Т.С. и соавт., 2013]. Частота аборт в России является самой высокой в Европе и составляет 34 случая на 1000 женщин репродуктивного возраста [Силантьева Е.С. и соавт., 2011]. Для сравнения частота аборт в США составляет 22 случая на 1 тысячу женщин репродуктивного возраста. В странах Европы этот показатель еще ниже, так, например, в Германии, где только 8 женщин из тысячи прибегают к аборту [Лаздан Г., 2005].

По данным ВОЗ на долю аборт приходится 8% среди всех причин материнской смертности [Say L. et al., 2014] и только расширение сферы использования современных методов контрацепции способно существенно снизить этот показатель.

Учитывая достаточное высокое значение аборт в структуре материнской заболеваемости и смертности, принимаются различные государственные программы, направленные на их профилактику. Но до настоящего времени в России отсутствует собственное производство гормональных контрацептивов, а импортные контрацептивные препараты отличаются высокой стоимостью и недоступны для многих женщин. По данным Росстата лишь 26% россиянок репродуктивного возраста используют эффективные методы регуляции фертильности [Ткаченко Л.В., 2007, Лебедева М.И.и соавт., 2013]. В этой связи следует отметить, что репродуктивная автономия женщины не исчерпывается только правом на аборт, она также включает в себя права на контрацепцию, беременность и стерилизацию [Кулаков В.И., 2000, Радзинский В.Е, 2010, Ерофеева Л.В., 2010, Галюкова М.И., 2014].

В соответствии со статьей 57 Федерального закона Российской Федерации об основах охраны здоровья граждан медицинская стерилизация, как специальное медицинское вмешательство в целях лишения человека способности к воспроизводству потомства или как метод контрацепции, может быть проведена по письменному заявлению гражданина в возрасте старше 35 лет или гражданина, имеющего не менее двух детей, а при наличии медицинских показаний и информированного добровольного согласия гражданина – независимо от возраста и наличия детей.

Добровольная хирургическая стерилизация женщин представляет собой высокоэффективный метод контрацепции, заключающийся в создании искусственной непроходимости маточных труб [Дуда В.И., 2003, Суслопаров Л.А., 2004, March Ch.M., 2006, Прилепская В.Н., 2006, Кулаков В.И. и соавт., 2006, Varma R. et al., 2008]. Женская стерилизация является широко распространенным в мире методом контрацепции, востребованность в котором активно растет в развитых странах. В настоящее время этим методом пользуются более 166 млн женщин. [Кулаков В.И. и соавт., 2007, Тотчиев Г.Ф. и соавт., 2011]. В Великобритании только в 1999 г. было проведено более 50.000 операций стерилизации маточных труб [Varma R. et al., 2008]. В США добровольная хирургическая стерилизация является самым популярным способом контрацепции у пар старше 30 лет, к стерилизации прибегают до 29% женщин репродуктивного возраста. Так, в 2002 г., 10,3 млн. женщин в США использовали в качестве метода контрацепции хирургическую стерилизацию [March Ch.M., 2006]. В КНР до 44% женщин фертильного возраста предпочитают хирургическую контрацепцию, в то время как в Бразилии этот показатель достигает 52% [Hunter de Bessa G., 2005, Zhang X.-J., 2009].

Прогресс эндоскопической техники и широкое внедрение лапароскопии в практику акушеров-гинекологов положило начало использованию эндохирургических методов стерилизации маточных труб с применением электрокоагуляции и механических методов окклюзии путем наложения специальных клипс [Filshie G.M., 1974, Hulka F.J. et al., 1975] и колец [Yoon I.V. et al., 1975]. Опыт 30-летнего использования клипс Фильше и Хулка показал их высокую контрацептивную эффективность [Yoon I.V. et al., 1975, Кулаков В.И., 2000, Lawrie T.A. et al., 2011]. Эти изделия, наряду с кольцами Юна, клипсами Хулка-Клеменса, получили достаточное распространение в мировой практике. Несмотря на это, указанные средства имеют ряд недостатков, в то же время аналогичные конструкции отечественных клемм отсутствуют, в связи с чем их разработка представляется актуальной.

В настоящее время широкое распространение в различных областях медицины находят конструкции и устройства из никелида титана, обладающие термомеханической памятью формы [Гюнтер В.Э. и соавт., 2006]. Надежность и простота изделий из TiNi достигаются отсутствием механических соединений, шарниров и пружин. Технические особенности, универсальность, биомеханическая совместимость с тканями создали предпосылки для изобретения TiNi клемм для хирургической стерилизации. Разработка и апробация такой клеммы легли в основу нашего научного исследования.

Цель исследования. Разработать метод хирургической стерилизации маточных труб с применением кольцевидных клемм, обладающих термомеханической памятью формы.

Задачи исследования:

1. Разработать кольцевидную клемму из никелида титана с эффектом памяти формы для хирургической стерилизации и методику ее наложения на яйцеводы кроликов в эксперименте.

2. Оценить характер течения послеоперационного периода у экспериментальных животных путем наложения кольцевидных клемм и при электрокоагуляции яйцеводов.

3. Провести анализ механической прочности участков окклюзии яйцеводов после стерилизации кольцевидными клеммами и путем электрокоагуляции.

4. Изучить морфологические особенности участков окклюзии яйцеводов, полученных в результате механического сдавления кольцевидными клеммами и после электрокоагуляции.

5. Применить кольцевидные клеммы с эффектом памяти формы в клинической практике.

Научная новизна. В настоящем исследовании впервые разработано и изучено в эксперименте устройство для хирургической стерилизации яйцеводов в виде кольцевидной клеммы из никелида титана с ЭПФ (патент на изобретение РФ № 2211673 «Клипса для пережатия полых органов»). Получены новые данные об его эффективности, особенностям взаимодействия с окружающими тканями, влиянию на физиологические характеристики экспериментальных животных. Впервые изучена механическая прочность участков окклюзии яйцеводов после их механического клеммирования с помощью разработанного устройства в сравнении с электрокоагуляцией. Получены новые данные о морфологических изменениях в тканях яйцеводов кроликов при механическом воздействии кольцевидной клеммы с ЭПФ и после электрокоагуляции.

Практическое и теоретическое значение работы. В настоящем исследовании экспериментально доказано, что использование кольцевидных клемм из никелида титана с ЭПФ для хирургической стерилизации быстрее создает надежные участки окклюзии яйцеводов в сравнении с электрохирургическими методами, позволяет свести к минимуму воспалительную реакцию, не вызывает реакции отторжения благодаря биохимической совместимости, обеспечивает более благоприятное течение послеоперационного периода. В результате был разработан альтернативный метод ДХС, отличающийся простотой, надежностью, высокой эффективностью и малотравматичностью, что позволяет в дальнейшем рекомендовать его для использования в широкой практике, в том числе с применением эндоскопической техники. В настоящем исследовании также получены новые теоретические знания, которые открывают перспективы развития по направлению биосовместимых материалов в акушерстве и гинекологии. На основании полученных данных была оформлена медицинская технология «Хирургическая контрацепция с применением кольцевидных клемм, обладающих термомеханической памятью» (Томск, 2014 г.).

Методология и методы исследования. Для достижения поставленной цели дизайн экспериментального исследования был разработан и реализован в виде проспективного рандомизированного контролируемого исследования. Объектом исследования выступили 60 половозрелых крольчих, разделенных случайным образом на 2 группы – в I группе 30 животным накладывали кольцевидные клеммы, во II группе также 30 животным проводилась

двусторонняя биполярная электрокоагуляция яйцеводов. Предметом исследования стала сравнительная оценка результатов применения разработанной модели кольцевидной клеммы для хирургической стерилизации и биполярной электрокоагуляции яйцеводов. Для оценки эффективности метода стерилизации маточных труб с помощью кольцевидных клемм в настоящей работе также было выполнено клиническое исследование в одной группе (single group design), которое включало в себя обследование и проведение добровольной хирургической стерилизации с помощью кольцевидных клемм у 10 пациенток. Все этапы исследования были выполнены с учетом принципов доказательной медицины. Весь цифровой материал обработан с использованием стандартных методов описательной статистики.

Положения, выносимые на защиту:

1. Кольцевидная клемма с эффектом памяти формы позволяет выполнить операцию хирургической стерилизации маточных труб просто и безопасно. При этом вмешательство сопровождается минимальной реакцией окружающих тканей и более гладким течением послеоперационного периода в сравнении с электрокоагуляцией.
2. Участки окклюзии яйцеводов кроликов после наложения кольцевидных клемм обладают большей механической прочностью и герметичностью в сравнении с участками окклюзии, формирующимися после электрокоагуляции, что демонстрируется результатами пневмопрессии и морфологического исследования.

Апробация. Основные положения диссертационной работы докладывались, обсуждались и представлялись на конференциях: международной конференции «Материалы с памятью формы и новые технологии в медицине» (Томск, 2007), всероссийской научно-практической конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины» (Томск, 2008), 16-ой международной научно-практической конференции «От предположения – к установлению истины» (Кемерово, 2012), межрегиональной научно-практической конференции «Здоровье девочки, девушки, женщины» (Томск, 2012), международной научно-практической конференции «Тромбофилические аномалии и акушерские кровотечения» (Томск, 2012), международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы акушерства и перинатологии» (Томск, 2013), XVII межрегиональной с международным участием научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии» (Томск, 2014), международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Томск, 2014г.), XVIII межрегиональной научно-практической конференции «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии» (Томск, 2015), международной научно-практической конференции «Инновационные технологии научного развития» (Пермь, 2015), международной научно-практической конференции «Наука, образование и общество: проблемы и перспективы развития» (Тамбов, 2015), международной научно-практической конференции «Тенденции развития науки и образования»

(Москва, 2015), XVI международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий» (Белгород, 2016), XIX межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Томск, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ, из которых три - в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Получен патент на изобретение. Оформлена медицинская технология «Хирургическая контрацепция с применением кольцевидных клемм, обладающих термомеханической памятью».

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, трех глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа содержит 12 таблиц и иллюстрирована 52 рисунками. Библиографический указатель включает 203 источника, из которых 134 на русском и 69 на иностранных языках.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальный раздел работы на животных выполнен в отделе нормальной физиологии и экспериментальной хирургии Центральной научно-исследовательской лаборатории при ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» (СибГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации (руководитель – доктор медицинских наук, профессор А.Н. Байков). Для решения поставленных задач по применению созданной кольцевидной клеммы в качестве подопытных животных были выбраны самки кроликов породы Шиншилла. Данные животные по анатомическому строению, функции и физиологии репродуктивной системы близки к человеку, что позволяет моделировать на них различные оперативные вмешательства, в том числе стерилизацию маточных труб. Критериями исключения животных перед проведением настоящего исследования являлись отсутствие половой зрелости особей, беременность, сопутствующие заболевания, возрастные крольчихи.

Исследования проводили согласно этическим принципам, изложенным в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (1986), а также руководствовались Принципами надлежащей лабораторной практики (GLP) (Национальный стандарт РФ ГОСТ Р 53434-2009) [Каркищенко Н.Н, 2010]. Хирургическое вмешательство, содержание и выведение животных из опыта осуществляли в соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от № 708н от 23.08.2010 г. "Об утверждении Правил лабораторной практики". Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

В работе использовано 60 половозрелых крольчих, разделенных на две равные экспериментальные группы. Подготовка к операции, анестезиологическое обеспечение и ведение послеоперационного периода были

одинаковыми у всех животных. В I группу вошли 30 самок кролика, которым осуществляли двустороннее клеммирование яйцеводов с помощью разработанной модели кольцевидной клеммы. Во II группе 30 животным проводилась двусторонняя биполярная электрокоагуляция яйцеводов.

Конструкция кольцевидной клеммы для проведения хирургической стерилизации была создана совместно с НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы Сибирского физико-технического института при Томском государственном университете (директор – академик РАТН В.Э. Гюнтер). Материалом для кольцевидной клеммы послужил никелид титана, получаемый методом индукционной плавки в вакууме и защитной атмосфере или иногда дуговой плавки [Гюнтер В.Э., 1998, 2006]. За основу конструкции клеммы для хирургической стерилизации была взята проволока ТН-10, сформированная посредством горячей прокатки прессованной заготовки с последующей ротационной ковкой и волочением до проволоки заданного диаметра с финальным отжигом. В соответствии с техническим заданием, которое было создано с учетом целей по применению данного изделия, из полученной проволочной заготовки в дальнейшем изготавливалась кольцевидная клемма.

При разработке модели клеммы и технического задания мы исходили из следующих задач: клемма должна обеспечивать надежную окклюзию маточной трубы; конструкция клеммы должна быть удобной для практического применения (простое строение, малые размеры и минимальная масса); устанавливаемая клемма не должна оказывать неблагоприятного воздействия на окружающие органы; при установке клеммы (смыкании ее бранш) повреждение маточной трубы должно быть минимальным и не приводить к формированию трубно-перитонеальных фистул.

Вышеуказанные задачи нам удалось решить, создав кольцевидную клемму из никелида титана (патент на изобретение № 2211673). Для производства кольцевидной клеммы была использована проволока марки ТН-10 диаметра 0,5 мм. Клемма представляет собой трехвитковую спираль из никелида титана цилиндрической формы, концы которой подогнуты внутрь контура спирали оппозитно друг другу. Внешний диаметр спирали можно варьировать от 8 до 15 мм, что обеспечивает варианты выбора клеммы с учетом размеров маточной трубы. Использование проволоки круглого сечения способствует отсутствию режущих кромок и более равномерному распределению компрессии вдоль бранш. При отсутствии второстепенных деталей, клемма имеет компактные размеры и массу меньше «шарнирных» аналогов.

Достижимость технического результата обусловлена формой клипсы. Круглая, в плане, то есть не имеющая выступающих участков, компактная по размерам (диаметр витка спирали соразмерен поперечному размеру пережимаемого органа), клемма при необходимости легко размещается в просвете цилиндрического троакара и не требует точной ориентации при наложении на маточную трубу. Два смежных витка середины спирали служат

браншами устройства и, стремясь к сомкнутому («холодному») состоянию под действием сил термомеханической памяти формы и сверхэластичности, пережимают размещенную между ними маточную трубу. Свободные концы проволоки спирали подогнуты внутри просвета спирали навстречу друг другу с касанием ее витков. В сомкнутом состоянии спирали эти концы служат ограничителем выдавливания ткани сжимаемого органа и фиксатором клипсы на нем. Длина подогнутых концов ограничена их соотношением 2,5 – 3,0 с диаметром проволоки для исключения возможности травматизации окружающих тканей. Для выполнения проверки теоретических расчетов и подтверждения возможности клинического использования клемм, далее была разработана экспериментальная методика операции хирургической стерилизации на животных.

Перед оперативным вмешательством производилось взвешивание животного, измерение температуры, забор анализов крови. Операции были проведены на половозрелых самках кролика породы Шиншилла с применением местной анестезии. После фиксации животного на операционном столе в положении лежа на спине и стандартной подготовки операционного поля, в асептических условиях производилось вскрытие брюшной полости в гипогастральной области минилапаротомным доступом. Для приведения кольцевидной клеммы в рабочее положение бранши устройства разводили пинцетом в охлажденном состоянии. Инструментально осуществлялась мобилизация яйцевода, затем клемма с разведенными браншами подводилась к заданному участку яйцевода и накладывалась на него. Клемма, нагреваясь за счет тканей до температуры тела, спонтанно смыкала бранши, восстанавливая свою первоначальную форму. Вследствие этого происходило плавное сжатие яйцевода в двух локальных участках. Аналогичным образом производилось клеммирование яйцевода с противоположной стороны, после чего брюшная полость ушивалась послойно наглухо. В первой группе осуществлялось двухстороннее клеммирование яйцеводов по описанной выше разработанной методике. Для сравнительного анализа во второй группе осуществляли стерилизацию яйцеводов методом биполярной коагуляции по стандартной методике: яйцевод захватывался зажимом-коагулятором и осуществлялась его коагуляция двумя захватами щипцов по 5 с каждый при температуре 120°C [Кулаков В.И., 2000].

В послеоперационном периоде ежедневно анализировали общее состояние и поведение животных (отношение к пище, динамика массы тела), производилась ректальная термометрия и оценка лабораторных показателей клинического и биохимического анализов крови. С 7-ых суток послеоперационного периода экспериментальные животные подсаживались в клетки к половозрелым кроликам-самцам для последующей оценки контрацептивного эффекта проведенных вмешательств.

В процессе исследований осуществлялась оценка показателей клинического и биохимического анализов крови в динамике. Забор крови производился из краевой вены уха крольчихи. По стандартной методике в

клиническом анализе крови оценивали СОЭ, уровень лейкоцитов, подсчитывали значения лейкоцитарной формулы. С целью комплексной оценки течения послеоперационного периода у экспериментальных животных из-за недостаточной информативности рутинных гематологических показателей использовалось дополнительное определение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) и гематологического показателя интоксикации (ГПИ) [Дубинская Г.М., 2003, Островский В.К., 2006, Сперанский, И.И., 2009].

ЛИИ вычисляли по стандартной формуле, предложенной Я.Я. Кальф-Калифом (1941): $ЛИИ = (4Mи + 3Юн + 2П + С) \times (Пл + 1) / ((Л + М) \times (Э + 1))$, где 1, 2, 3, 4 – коэффициенты, Ми – миелоциты, Юн – юные миелоциты, П – палочкоядерные нейтрофилы, С – сегментоядерные нейтрофилы, Пл – плазматические клетки, Л – лимфоциты, М – моноциты, Э – эозинофилы (содержание клеток белой крови выражалось в процентах, соответствующих величинам в лейкоцитарной формуле).

Учитывая, что комплексный показатель ЛИИ не отражает изменения общего числа лейкоцитов и СОЭ, для уточнения изменений гемограммы в работе использовали также гематологический показатель интоксикации (ГПИ), предложенный В.С. Васильевым и В.И. Комаром (1984), по формуле: $ГПИ = ЛИИ \times Кл \times Ксоэ$, где Кл и К соэ – специальные табличные данные поправочных коэффициентов на СОЭ и лейкоцитоз.

Для автоматизации расчетов по формулам ГПИ и ЛИИ использовалась программа Microsoft Excel.

Из биохимических показателей крови оценивались СРБ и содержание общего белка. Общий белок определяли с помощью унифицированной фотометрического метода по биуретовой реакции, СРБ – методом кольцепреципитации [Kaplan, L.A., 2004, Балябина М.Д, 2007, Гири С.В., 2010].

Экспериментальным животным I группы, которым было проведено клеммирование яйцеводов, осуществлялась обзорная рентгенография брюшной полости в одной проекции на рентгendiагностическом аппарате TUR D 800-3 после выведения крольчих из опыта. Снимки выполняли на пленке «Retina» формата 13x18 см и 18x24см с чувствительностью 600 обратных рентген. Условия работы аппарата во время рентгенографии: 40 kv, 16 mAs. Для проведения исследования животное укладывали в положение лежа на спине. Обзорная рентгенография брюшной полости выполнялась с целью выявления возможных осложнений и определения локализации клемм. Данный метод также позволил исключить соскальзывание клемм с яйцеводов и их миграцию в брюшной полости.

Визуальная оценка состояния органов брюшной полости и экспериментальных участков яйцеводов проводилась после выведения животных из опыта на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е и 60-е сутки. Перед вскрытием экспериментальное животное укладывали в спинное положение, затем брюшную полость вскрывали путем проведения продольного разреза правее от белой линии, начиная от мечевидного хряща грудной кости до лонного

сращения тазовых костей. Перед извлечением органов брюшной полости единым органом комплексом визуально оценивали их состояние. Наличие и степень выраженности спаечного процесса в брюшной полости и малом тазу у крольчих оценивалось с использованием стандартизованной 5-бальной шкалы Blaueg K.L. и Collins R.L. (1998). У всех крольчих после выведения их из опыта оценивалось состояние органов репродуктивной системы на отсутствие эмбрионов и признаков беременности для дальнейшего прогнозирования контрацептивной эффективности.

После операции стерилизации в местах окклюзии яйцеводов у экспериментальных животных I и II групп оценивали механическую прочность и герметичность по модифицированной методике В.П. Матешука (1957). После извлечения из брюшной полости органом комплекс внутренних половых органов помещался в лоток с водой. Через дистальный отдел рога матки нагнетали воздух компрессором под контролем регулятора подачи воздуха с манометром низкого давления и фиксировали давление при появлении пузырьков воздуха над зоной окклюзии яйцевода. Участок окклюзии оценивали, как состоятельный, при значении внутрипросветного давления 50 мбар. Выше данного значения давление не повышали в связи с необходимостью сохранения препаратов для дальнейшего морфологического исследования.

Гистологическому исследованию подвергались придатки матки экспериментальных животных [Самарцев В.И., 2002]. Участки маточных труб в непосредственной близости от мест наложения клемм или зон коагуляции извлекали на 3, 7, 14, 30 и 60 сутки, фиксировали в 10% нейтральном формалине, обезживали и заливали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, гематоксилином и пикрофуксином по методу ван Гизона. Препараты исследовали в микроскопе «PrimoStar» с программным обеспечением «AxioVision 4.8.2» («CarlZeiss», Германия) и цифровой фотокамерой G-10 («Canon», Япония). В извлеченных участках маточных труб оценивали морфологические изменения и численную плотность клеток соединительной ткани в срезе площадью 0,016 мм² (об. ×100, ок. ×10).

Применение разработанной модели кольцевидной клеммы с ЭПФ в практике являлось предпосылкой к проведению клинической части научной работы. На первом этапе был составлен план научного исследования: анкетирование и включение пациенток в настоящее клиническое испытание в соответствии с критериями включения/исключения на дооперационном этапе; оформление информированного согласия установленной формы; проведение операции ДХС; обработка полученных результатов. Информация на каждую пациентку заносилась в индивидуальную регистрационную карту испытуемого. В качестве дизайна исследования было выбрано исследование в одной группе (single group design) с применением строгих критериев включения/исключения. В данную группу были отобраны 10 пациенток в возрасте от 30 до 40 лет без выраженной гинекологической и экстрагенитальной патологии.

На следующем этапе настоящего исследования оценивался анамнез, проводилось общее и гинекологическое исследование, ультразвуковое

исследование органов малого таза. Параклиническое обследование и консультации специалистов перед планируемым оперативным вмешательством в объеме ДХС выполнялись в соответствии с требованиями существующих нормативных документов: общий и биохимический анализ крови, гемостазиограмма, определение группы крови и резус-фактора, общий анализ мочи, анализ крови на RW, ВИЧ, гепатиты В и С, анализ мазка на степень чистоты влагалищного содержимого, ЭКГ, флюорография органов грудной клетки, консультация терапевта. Эхографическое исследование органов малого таза проводилось на аппарате «Sonoscape S8» в реальном масштабе времени с использованием конвексного датчика 3,5 МГц и трансвагинального датчика 5,0 МГц. При ультразвуковом сканировании в соответствии со стандартным протоколом оценивали расположение, форму и размеры органов малого таза, наличие «свободной» жидкости в позадиматочном пространстве.

На третьем этапе исследования проводилась лапароскопия по стандартной методике со стерилизацией маточных труб путем наложения на них кольцевидных клемм. На заключительной стадии исследования производилась оценка отдаленных результатов операции ДХС в контрольных точках наблюдения через 3, 6, 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартных программных продуктов «MS Excel 2010» и «Statistica 8.0». Проверка на нормальность распределения выполнялась методом Шапиро-Уилка. Для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, рассчитывали медиану (Me), характеризующую центральную тенденцию, и интерквартильный интервал (Q_1 - Q_3). Статистическую значимость равенства выборочных средних, имеющих ненормальный закон распределения, проверяли с помощью U-критерия Манна-Уитни и H-критерия Краскела-Уолиса. Различия сравниваемых результатов считали достоверными при $p < 0,05$ [Гланц С., 1998, Мендрин Г.И., 2004, Мастицкий С.Э., 2009, Халафян А.А., 2007].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты экспериментальных исследований показали, что в первые трое суток состояние крольчих соответствовало тяжести перенесенной операции. Некоторое снижение аппетита и гиподинамия были вполне объяснимы травматизацией передней брюшной стенки и наличием послеоперационного шва. К седьмым суткам состояние животных было вполне удовлетворительным. Во всех случаях заживление послеоперационного шва происходило первичным натяжением. Начиная с 7-ых и в последующие сутки послеоперационного периода, состояние крольчих и их активность соответствовали дооперационному периоду, и они переводились в клетки к половозрелым кроликам-самцам. В процессе эксперимента ни один кролик не был потерян по иным причинам, кроме планового выведения из опыта. Выведение проводилось по 6 особей из каждой

группы на 3-и, 7-е, 14-е, 30-е и 60-е сутки после операции стерилизации яйцеводов. Ни в одном случае не было отмечено наступления беременности.

Сравнительная оценка исследовавшихся показателей крови и температуры животных обеих групп наблюдения позволила установить следующее. Учитывая данные исходной температуры тела кроликов на дооперационном этапе, для дальнейшей оценки и статистического сравнения в послеоперационном периоде выделяли долю животных с температурой тела, превышающей $39,5^{\circ}\text{C}$, которая соответствовала 75 квартилю показателей термометрии до операции. В I группе после наложения клемм на яйцеводы только у 2 из 30 (6,7%) экспериментальных животных отмечена умеренная температурная реакция. В то же время, на 3 сутки послеоперационного периода, у 7 из 30 (23,3%) кроликов II группы после коагуляции яйцеводов отмечалось повышение температуры тела более $39,5^{\circ}\text{C}$, что обусловлено закономерной реакцией на операционную травму передней брюшной стенки. До пятых суток послеоперационного периода имело место различие в динамике ректальной температуры между животными исследуемых групп. В то время как у большинства животных I группы показатели температуры тела достигали нормальных величин уже к 3 суткам наблюдения, во II группе у крольчих после электрокоагуляции яйцеводов нормализация температуры тела наблюдалась к 5 суткам (23 из 24 особей (96%). К 7 суткам (моменту окончательного заживления шва) температура нормализовывалась во всех случаях наблюдения. В дальнейшем у животных продолжали измерять температуру тела для диагностики возможных поздних послеоперационных осложнений. При этом не было отмечено значимых колебаний температуры в пределах каждой группы и различий при сравнении между группами.

Оперативное вмешательство вызывало у экспериментальных животных сдвиги в показателях периферической крови, что также использовалось для оценки течения послеоперационного периода. Для анализа данного показателя в настоящем исследовании выявляли количество особей и процент животных с уровнем лейкоцитов крови, превышающим 75 квартиль исходных значений дооперационного периода (т.е. выше $8,0 \text{ Г/л}$ в данном исследовании). В 1 сутки после операции у 34 % животных I группы и 40 % животных II группы уровень лейкоцитов превысил значение 75 квартиля. К 3 суткам наблюдения уровень лейкоцитов периферической крови в обеих группах постепенно снижался (26,7% животных I группы и 33,3% животных II группы с умеренным лейкоцитозом), при этом нормализация числа лейкоцитов была более заметной у животных I группы. Эти различия между группами сохранялись на 5 сутки после операции. В этой точке наблюдения уровень клеток белой крови у животных, подвергавшихся электрокоагуляции, был выше, чем у крольчих, которым выполнялось клеммирование яйцеводов (8,3% животных I группы и 16,7% животных II группы с уровнем лейкоцитоза, превышающим 75 квартиль). При дальнейшем наблюдении уровень лейкоцитов крови достоверно не отличался от показателей здоровых животных.). На 1-е сутки после оперативного вмешательства СОЭ у большинства животных возрастала,

достигая максимума к 3 суткам наблюдения и составляла в 15,9 (14,5; 17,3) мм/ч ($p<0,001$) и 22,4 (21,5; 23,3) мм/ч ($p<0,001$) в I и II группах соответственно. При оценке динамики изменения уровня СОЭ периферической крови у экспериментальных животных в послеоперационном периоде в обеих группах отмечено постепенное возвращение показателей к дооперационному уровню. В то же время, при сравнении между группами обнаружены различия в скорости нормализации СОЭ к исходному уровню. В частности, среди крольчих, подвергшихся электрокоагуляции яйцеводов, показатели скорости оседания эритроцитов на 7 сутки статистически значимо опережали значения СОЭ в группе кроликов, которым выполнялось клеммирование.

В качестве дополнительных критериев оценки течения послеоперационного периода в работе рассчитывали интегративные гематологические показатели, среди которых - лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) и гематологический показатель интоксикации (ГПИ), позволяющие связать между собой характеристики лейкоцитоза и скорости оседания эритроцитов. Сразу после операции уровень ЛИИ у животных заметно возрастал. В группе I в 1 сутки после вмешательства индекс вырос с 0,87 до 1,46 ($p=0,001$). Аналогичные изменения происходили и во II группе, где ЛИИ увеличился более, чем вдвое с 0,81 до 1,94 ($p=0,845$ при сравнении между группами). К 3-м суткам после операции значения ЛИИ в обеих группах оставались повышенными, в сравнении с дооперационным периодом. При этом сравнение между группами показало, что средние величины ЛИИ у животных в группе II на 3 сутки опережали аналогичные показатели в группе кроликов после клеммирования яйцеводов. При дальнейшей оценке динамики изменения ЛИИ в обеих группах отмечено его постепенное снижение до исходных величин, завершающееся 7 суткам. При оценке уровней гематологического показателя интоксикации отмечалось его постепенное увеличение к 3 суткам после оперативного вмешательства, когда он составил 1,1 (0,9; 1,3) и 1,8 (1,7; 1,9) в I и II группах соответственно ($p=0,01$). Сравнительный анализ показал, что во II группе после электрокоагуляции яйцеводов отмечалось более значимое увеличение ГПИ, чем в группе животных после клеммирования яйцеводов. При оценке динамики изменения уровня ГПИ периферической крови у экспериментальных животных в послеоперационном периоде в обеих группах отмечена ее постепенная нормализация. Однако при сравнении между группами обнаружены различия в скорости возвращения ГПИ к исходному уровню. Динамическое снижение ГПИ было более быстрым в I группе животных.

При оценке качественной реакции на С-реактивный белок у исследуемых крольчих на 3 сутки после операции выявлены статистически значимые различия между группами. Среди животных, подвергшихся электрокоагуляции яйцеводов, число особей с положительной реакцией почти в 3 раза превышало число кроликов, которым выполнялось наложение клемм (76% и 26% соответственно, $p<0,001$). При дальнейшем динамическом наблюдении у животных I группы на 7 сутки после вмешательства не было выявлено особей с

положительной реакцией на С-реактивный белок. В то же время у 15 % животных во II группе эта реакция сохранялась. Среди биохимических показателей в работе изучено содержание общего белка, по которому судили о течении послеоперационного периода и общем состоянии экспериментальных животных. Как показало исследование уровня общего белка сыворотки крови животных, он оставался на протяжении всего периода наблюдения в послеоперационном периоде относительно постоянным и статистически значимо не отличался от величин до операции.

Таким образом, сравнение общеклинических и лабораторных показателей у экспериментальных животных, подвергшихся разным типами оперативных вмешательств с целью стерилизации, позволяет сделать заключение, что при наложении кольцевидных клемм на яйцеводы, в большинстве случаев, наблюдается только кратковременное изменение острофазовых показателей в раннем послеоперационном периоде с возвращением к исходному уровню к 3-5-ым суткам после вмешательства. В то же время, электрокоагуляция яйцеводов сопровождается более длительной воспалительной реакцией, что, возможно, обусловлено достаточно выраженной реакцией тканей на их травматизацию при данном типе воздействия.

После выведения животных из опыта оценивались макроскопические изменения органов брюшной полости и яйцеводов экспериментальных животных после стерилизации испытываемыми методами. На 3-и сутки после стерилизации яйцеводов кольцевидными клеммами патологических изменений в брюшной полости обнаружено не было. Кольцевидные клеммы были надежно фиксированы на яйцеводах, ни в одном случае не наблюдалось их миграции. После стерилизации яйцеводов методом электрокоагуляции в брюшной полости присутствовал серозный выпот, экспериментальные фрагменты яйцеводов были деструктивно изменены, в окружающих тканях наблюдался умеренно выраженный отек.

На 7-е сутки послеоперационного периода у 5 из 6 животных I группы по-прежнему не отмечалось значимых изменений в брюшной полости. Только у 1 крольчихи был выявлен незначительный спаечный процесс в виде единичных тонких плоскостных спаек. При этом наблюдался процесс спонтанной перитонизации кольцевидных клемм без признаков воспалительной реакции за счет окружающей их брюшины. У животных II группы на 7-е сутки после электрокоагуляции яйцеводов участки воздействия были окрашены в бледно-розовый цвет с белесоватым оттенком и покрыты тусклой брюшиной. У 2 крольчих из 6 отмечался умеренно выраженный спаечный процесс в виде сращений между яйцеводами и париетальной брюшиной.

На 14-е сутки после стерилизации яйцеводов кольцевидными клеммами в брюшной полости животных не обнаружили макроскопических признаков воспаления, наблюдая при этом более выраженный процесс перитонизации клемм. У животных II группы после электрокоагуляции экспериментальные фрагменты яйцеводов выглядели как бессосудистые, грубые

соединительнотканые тяжи. В брюшной полости у некоторых животных имел место спаечный процесс.

На 30-е сутки послеоперационного периода в I экспериментальной группе патологических изменений в брюшной полости выявлено не было, наблюдалась полная перитонизация клемм. Кольцевидные клеммы были надежно фиксированы на яйцеводах, ни в одном случае не наблюдалось их миграции, что подтверждено данными рентгенологического исследования. Во II экспериментальной группе животных в брюшной полости наблюдался спаечный процесс между экспериментальными участками яйцеводов и окружающими их тканями. Яйцеводы были представлены белесоватыми плотными тяжами. Как и в более ранние сроки, у животных I группы на 60-е сутки после операции в брюшной полости не было выявлено патологических изменений, в частности признаков спаечного процесса. Кольцевидные клеммы у всех животных были равномерно покрыты блестящей прозрачной брюшиной. У животных II группы в ответ на электрокоагуляцию отмечен спаечный процесс, в том числе затрудняющий в 2 случаях выделение органокомплекса внутренних половых органов.

После извлечения органокомплекса яйцеводов из брюшной полости и соответствующей подготовки была выполнена оценка механической прочности участков окклюзии яйцеводов модифицированным методом пневмопрессии. Как показали результаты исследования, у животных, которым выполнялось наложение клемм на 3-и сутки послеоперационного периода не наблюдалось случаев нарушения целостности участков окклюзии яйцеводов на протяжении всей процедуры пневмопрессии при повышении давления до 50 мб. В то же время после электрокоагуляции во всех яйцеводах отмечалось нарушение герметичности в месте обструкции. Медиана давления, при которой происходило нарушение целостности яйцевода, составляла 22 (14;30) мб (от 8 до 36 мб).

Спустя четыре дня на 7-е сутки после оперативного вмешательства была выполнена следующая оценка механической прочности участков обструкции. При этом получены схожие результаты в сравнении с опытами на 3-и сутки. На 7-е сутки после операции стерилизации с применением кольцевидных клемм пневмопрессия продемонстрировала состоятельность участков окклюзии у всех животных, в то время как в яйцеводах, подвергшихся электрокоагуляции, во всех случаях наблюдалась недостаточная герметичность при медиане давления 29 (16; 42) мб (от 6 до 46 мб).

На 14-е сутки послеоперационного периода у всех животных I группы по-прежнему определялась надежная герметичность участков окклюзии яйцеводов. Во II группе прослеживалась динамика в сторону постепенного формирования более прочной ткани, что демонстрировалось уменьшением числа случаев повреждения яйцеводов при пневмопрессии и более высокими значениями достигнутого давления. В указанный период наблюдения пневмопрессия приводила к нарушению герметичности экспериментальных фрагментов яйцеводов после электрокоагуляции в 8 случаях из 12. Самое

низкое давление, при котором возникало повреждение, составило 28 мб, самое высокое – 40 мб. Медиана величины давления, при которой происходило нарушение целостности яйцеводов, составила 32 (28; 36) мб

Как показали результаты исследования, у животных, которым выполнялось наложение клемм, на 30-е сутки послеоперационного периода не наблюдалось случаев нарушения участков окклюзии яйцеводов на протяжении всей процедуры пневмопрессии при повышении давления до 50 мб. Оценка результатов стерилизации в более отдаленный период времени, через 30 и 60 суток после операции, показала, что в случае воздействия методом электрокоагуляции также происходило постепенное восстановление прочности стенки яйцевода. Но и через 30 дней после стерилизации только 8 из 12 образцов, изъятых у кроликов II группы, выдержали испытание заданным давлением. Во то же время в 4 случаях из 12 (34 % животных) наблюдается нарушение герметичности экспериментальных фрагментов яйцеводов при пневмопрессии с медианой давления 32 (30; 34) мб.

На 60-е сутки послеоперационного периода у всех животных I группы по-прежнему определялась надежная герметичность участков окклюзии яйцеводов. К 60-м суткам после операции электрокоагуляции яйцеводов при исследовании механической прочности участков окклюзии, она по-прежнему остается недостаточной в 2 случаях из 12 (17% животных) при пневмопрессии с медианой давления 42 (39; 45) мб.

Таким образом, в I экспериментальной группе, начиная с 3-их суток послеоперационного периода, отмечается надежная окклюзия яйцеводов и остается полноценной в последующие сутки наблюдения. Во II группе после биполярной коагуляции яйцеводов наблюдается постепенное нарастание механической прочности экспериментальных участков. Однако даже на 60-е сутки послеоперационного периода во II группе имеются случаи недостаточно надежной окклюзии.

Морфологическое исследование яйцеводов в местах окклюзии после механического сдавливания кольцевидной клеммой и электрокоагуляции показало различие в характере процессов, сопровождающих повреждение и репарацию при разном типе воздействия. Использование кольцевидных клемм не сопровождается развитием некротических изменений, в отличие от таковых в случае использования электрокоагуляции. Несмотря на то, что механическое сдавливание и электрокоагуляция яйцеводов приводят к нарушению гемоциркуляции, развитию дистрофических изменений в тканях стенки органа, отёку, лейкоцитарной инфильтрации, выраженность и длительность воспалительной реакции в зоне воздействия у животных группы II более значительная. Тканевый детрит, образующийся после электрокоагуляции, медленнее замещается соединительной тканью, не обеспечивая надёжной герметичности в участке окклюзии, получает развитие спаечный процесс, ограничивающий подвижность органов. У животных группы I наложение клеммы из никелида титана не вызывает реакции отторжения, обеспечивает более раннее и надёжное закрытие просвета органа.

Таким образом, результаты морфологического исследования подтверждают щадящий характер клеммирования с менее выраженными признаками повреждения и, как следствие, с лучшими прочностными характеристиками участков окклюзии яйцеводов.

Для оценки эффективности метода стерилизации маточных труб с помощью кольцевидных клемм в настоящей работе было выполнено клиническое исследование в одной группе (single group design), которое включало в себя обследование и проведение добровольной хирургической стерилизации с помощью кольцевидных клемм у 10 пациенток. Набор клинического материала осуществлялся путем направленной выборки. Для ограничения разнородности выборки были разработаны строгие критерии включения /исключения.

Критерии включения:

- Репродуктивный возраст 30-40 лет;
- Реализованная репродуктивная функция у пациенток;
- Желание пациентки и информированное согласие на проведение добровольной хирургической стерилизации с помощью кольцевидных клемм и на участие в настоящем клиническом исследовании;

Критерии исключения:

- Возраст пациенток до 30 и после 40 лет;
- Заболевания органов малого таза;
- Ожирение III степени ($ИМТ \geq 40 \text{ кг/м}^2$)
- Онкологические заболевания;
- Экстрагенитальные заболевания в стадии суб- и декомпенсации;
- Отказ от ДХС и участия в настоящем клиническом исследовании / параллельное участие в другом клиническом исследовании;

У всех пациенток проводилось изучение анамнеза, общее и гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза на 5-6 день менструального цикла. Проведен ретроспективный анализ менструальной функции и репродуктивной функции, оценивалось также предшествующее использование методов контрацепции. Параклиническое обследование и консультации специалистов перед планируемым оперативным вмешательством в объеме стерилизации маточных труб проводились в соответствии со стандартными требованиями нормативных документов (ФЗ № 323 от 21.11.11г., приказ МЗ РФ №572н от 1.11.12г.). Все пациентки подписывали информированное согласие на оперативное вмешательство и были информированы о необратимом характере ДХС.

Таким образом, группу наблюдения составили пациентки с реализованной репродуктивной функцией в возрасте 30-40 лет без выраженной

сопутствующей экстрагенитальной патологии и нормальными данными лабораторных исследований.

Стерилизация маточных труб кольцевидными клеммами выполнялась типичным лапароскопическим доступом под общим обезболиванием в 1 фазе менструального цикла. Все операции прошли в штатном режиме без осложнений. При оценке течения послеоперационного периода не было выявлено повышение температуры тела выше нормальных показателей, оценка показателей крови после вмешательства не выявила различий с уровнем до операции. На 3 сутки после проведенного оперативного вмешательства всем пациенткам также осуществлялось контрольное ультразвуковое исследование органов малого таза, не выявившее патологических изменений. Послеоперационные швы заживали первичным натяжением и были сняты у всех пациенток на 5-е сутки после вмешательства. Послеоперационные осложнения не были диагностированы ни у одной женщины, состояние пациенток к моменту выписки из стационара было удовлетворительным.

При оценке результатов исследования через 3-6-12 мес после операции стерилизации маточных труб с помощью кольцевидных клемм не было выявлено жалоб пациенток, а также патологических изменений по данным бимануального и ультразвукового исследований. У всех пациенток отмечалась нормальная овариально-менструальная функция: при оценке результатов фолликулометрии у пациенток отмечены регулярные овуляторные циклы, соответствующие показателям в популяции. Все пациентки были удовлетворены контрацептивным эффектом проведенной ДХС. В группе наблюдения в течение 1 года при регулярной половой жизни не было отмечено наступления беременности, что свидетельствует о высокой контрацептивной эффективности разработанного метода.

ВЫВОДЫ

1. Хирургическая стерилизация яйцеводов крольчих с использованием кольцевидных клемм с ЭПФ отличается простотой, удобством применения, а также высокой контрацептивной эффективностью, сопоставимой с методом биполярной электрокоагуляции.
2. Метод хирургической стерилизации с использованием кольцевидных клемм, в сравнении с электрокоагуляцией яйцеводов крольчих, сопровождается менее выраженными острофазовыми показателями и температурной реакцией с последующей нормализацией лабораторных характеристик к 3-м суткам послеоперационного периода.
3. Механическое сжатие яйцеводов разработанными кольцевидными клеммами позволяет достичь достаточной прочности и герметичности в местах окклюзии к 3 суткам после операции. В то время как в яйцеводах, подвергшихся электрокоагуляции, необходимая прочность формируется к 14 суткам после операции не более чем в 34% случаев. Электрокоагуляция яйцеводов сопровождается формированием

спаечного процесса во всех случаях, половина из которых соответствует II степени выраженности. Тогда как механическое сжатие приводит к формированию спаек, которые соответствуют I степени, только у 13% животных.

4. Механическое сжатие яйцеводов клеммами с ЭПФ не сопровождается развитием в стенке яйцеводов явлений некроза, при этом электрокоагуляция всегда приводит к некротическим изменениям. Оба изучаемых метода воздействия на яйцеводы приводят к возникновению нейтрофильно-лимфоцитарной инфильтрации, выраженность которой на 3 сутки после электрокоагуляции в 2 раза выше, что свидетельствует о большем повреждающем эффекте данного метода воздействия.
5. Операция ДХС женщин кольцевидными клеммами с ЭПФ ни в одном случае не сопровождалась нарушением менструальной функции, возникновением гинекологических заболеваний и наступлением беременности при регулярной половой жизни в течение 1 года наблюдения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Кольцевидная клемма представляет собой трехвитковую проволочную спираль круглого сечения из сверхэластичного никелида титана с эффектом памяти формы, концы которой подогнуты параллельно оси спирали внутрь ее контура и ориентированы навстречу друг другу. Причем в сомкнутом состоянии концы спирали служат ограничителем выдавливания ткани маточной трубы и фиксатором клеммы на ней. Длина подогнутых концов составляет отношение 2,5-3 с диаметром проволоки спирали для исключения возможности травматизации ткани.
2. Кольцевидные клеммы с эффектом памяти формы могут быть использованы для хирургической стерилизации маточных труб у женщин при выборе данного способа планирования семьи.
3. Кольцевидная клемма может быть рекомендована для лапароскопической аппликации.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Чернявская Г.И. Новое решение вопроса стерилизации / Г.И. Чернявская, В.Э. Гюнтер, И.Я. Чернявский, О.В. Чернявская, А.Н. Иванов // Сибирский медицинский журнал. – 2008. - № 4. – Т. 23. – с. 17-20.
2. **Чернявская Г.И. Хирургическая контрацепция с применением кольцевидных клемм, обладающих термомеханической памятью / Г.И. Чернявская, А.Ш. Махмутходжаев, И.Я. Чернявский // Врач-аспирант. – 2013. - № 5.1(60). – С. 158-164.**
3. Чернявская Г.И. Методы хирургической контрацепции женщин с применением клемм / Г.И. Чернявская, А.Ш. Махмутходжаев, И.Я.

Чернявский // Бюллетень сибирского отделения РАМН. – 2013. - № 5. – Т. 33. – С. 37-40.

- 4. Чернявская Г.И. Кольцевидные клеммы, обладающие термомеханической памятью, для хирургической контрацепции женщин / Г.И. Чернявская, А.Ш. Махмутходжаев, И.Я. Чернявский, А.В. Герасимов // **Фундаментальные исследования. – 2014. - № 7. – Ч. 3. – С. 595-599.****
5. Чернявская Г.И. Кольцевидные клеммы с памятью формы для хирургической контрацепции / Г.И. Чернявская, А.Ш. Махмутходжаев, И.Я. Чернявский, А.В. Герасимов // **Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. - № 4. – Т. 8. – С. 94.**
6. Чернявская Г.И. Хирургическая контрацепция женщин с применением кольцевидных клемм, обладающих термомеханической памятью (медицинская технология) / Г.И. Чернявская, А.Ш. Махмутходжаев, И.Я. Чернявский, И.Ю. Бухарина, О.В. Чернявская. – Томск: ФГБУ НИИ АГиП СО РАМН, 2014. – 13 с.
7. Cherniavskaia G.I. Cylindrical clamps with shape memory used for surgical contraception / G.I. Cherniavskaia, A.Sh. Mahmutkhodzhaev, I.Ya. Cherniavskii // **Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции «Инновационные технологии научного развития». – Пермь, 2015. - С.239-242.**
8. Чернявская Г.И. Новый способ хирургической контрацепции / Г.И. Чернявская, А.Ш. Махмутходжаев, И.Я. Чернявский // **Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции «Тенденция развития науки и образования». – Москва, 2015. – С. 60-62.**
9. Чернявская Г.И. Гистологические аспекты хирургической контрацепции кольцевидными клеммами с термомеханической памятью формы / Г.И. Чернявская, А.Ш. Махмутходжаев, И.Я. Чернявский, А.В. Герасимов // **Сборник статей по материалам международной научно-практической конференции «Наука, образование, общество: проблемы и перспективы развития». – Тамбов, 2015. – С. 110-112.**
10. Чернявская Г.И. Новая технология клеммирования маточных труб формы / Г.И. Чернявская, А.Ш. Махмутходжаев, И.Я. Чернявский // **Сборник статей по материалам XVI международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий». – Белгород, 2016. – С.41-44.**

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГПИ – гематологический показатель интоксикации
- ДХС – добровольная хирургическая стерилизация
- ИМТ – индекс массы тела
- ЛИИ- лейкоцитарный индекс интоксикации
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ЭПФ-эффект памяти формы
- GLP – Good Laboratory Practice
- TiNi – никелид титана