

УДК 53.082

Кобилянський Р.Р. канд. фіз.-мат. наук^{1,2}

Маник О.М. канд. фіз.-мат. наук^{1,2}

Вигонний В.Ю.¹

¹Інститут термоелектрики НАН і МОН України, вул. Науки, 1,
Чернівці, 58029, Україна, e-mail: anatysh@gmail.com;

²Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича,
вул. Коцюбинського 2, Чернівці, 58012, Україна

ПРО ВИКОРИСТАННЯ ТЕРМОЕЛЕКТРИЧНОГО ОХОЛОДЖЕННЯ ДЛЯ КРІОДЕСТРУКЦІЇ У ДЕРМАТОЛОГІЇ

У роботі наведено аналіз сучасного стану використання кріодеструкції у дерматології, механізм та температурні режими кріодеструкції. Визначено недоліки приладів на основі рідкого азоту та перспективи застосування термоелектричного охолодження для кріодеструкції у дерматології. Бібл. 37.

Ключові слова: кріодеструкція, дерматологія, термоелектричне охолодження.

Вступ

Загальновідомим в медичній практиці є та обставина, що температурний вплив є важливим фактором лікування багатьох захворювань організму людини [1, 2]. В останні роки спостерігається тенденція застосування немедикаментозних методів лікування захворювань шкіри. Одним із напрямків немедикаментозного лікування є кріотерапія, механізм дії якої полягає в стимульованому впливі на нервові закінчення шкіри, внаслідок чого покращуються обмінні й репаративні процеси та прискорюється регрес запальних процесів у випадках хронічних дерматозів. Холод активізує обмін речовин, сприяє уповільненню процесу старіння шкіри, очищає і полегшує її дихання, прискорює кровообіг, допомагає видалити з поверхневих шарів шкіри продукти життєдіяльності організму, підтримує тонус м'язів тощо. Терапевтична дія холоду знижує температуру шкіри, надає протизапальну, протисвербіжну та анальгезуючу дію.

Одним з перспективних напрямів є кріодеструкція – метод видалення різних утворень шкіри шляхом глибокого виморожування біологічних тканин. Для здійснення кріодеструкції необхідно охолодити певну ділянку тіла людини до температури – 50 °С. На сьогодні таке охолодження реалізується за допомогою спеціальних кріоінструментів із використанням азоту [1, 3 – 7]. Проте використання азоту має низку недоліків: азот не дає можливість забезпечити охолодження з необхідною точністю підтримання температури, також існують ризики переохолодження з негативними наслідками. Крім того, рідкий азот є досить небезпечною речовиною і вимагає належної обережності під час використання, а доставка рідкого азоту не

завжди доступна, що звужує можливості використання такого методу. Це відкриває перспективи використання термоелектричного охолодження для кріодеструкції, яким може бути реалізоване охолодження до температури $(0 \div -80) ^\circ\text{C}$. Термоелектричні прилади медичного призначення дають можливість точно задавати необхідну температуру робочого інструмента, час температурного впливу на відповідну ділянку людського організму та забезпечувати циклічну зміну режимів охолодження і нагріву [2].

Тому *мета роботи* – аналіз сучасного стану використання кріодеструкції та визначення перспектив застосування термоелектричного охолодження у дерматології.

Використання кріодеструкції у дерматології

Кріодеструкцію називають найприроднішим і фізіологічним способом отримання некрозу [19]. При кріодеструкції в процесі операції патогенна тканина не видаляється, проте зруйнована кріотермічним впливом тканина ще тривалий час залишається на своєму місці. У зруйнованій патологічній тканині поступово формується кріонекроз, який частково розсмоктується та оновлюється здоровими тканинами, а на поверхні тіла людини – відторгується.

У медичній практиці для кріодеструкції як холодоагент найчастіше використовується рідкий азот, який являє собою рідину без кольору, запаху, температура кипіння якої в умовах атмосферного тиску складає $-195 ^\circ\text{C}$ [5, 6].

Кріодеструкція у дерматології успішно використовується у таких сферах як: видалення бородавок, шкірних утворень, фібром, кератозів, гемангіом, кондилом, колоїдів, базаліом, саркоми, сонячного і старечого лентіго, родимих плям; деструкція небажаних утворень, включаючи вірусні бородавки, дермафіброму, кандилому, контагіозні молюски, актинічний та себорейний кератози; лікування себореї і вугрів, екземи, дерматитів, atopічних нейродермітів, вугрової висипки, а також лікування інших дефектів шкіри.

Механізм кріодеструкції

Проблему впливу холоду на біологічну тканину слід розглядати в двох різних діапазонах температур: вищої від температури замерзання тканинної рідини та нижчої від цієї температури [8-13]. У першому випадку мова йде про фізіологічну реакцію біологічної тканини на зниження температури навколишнього середовища, а в другому – про пошкодження клітинних структур внаслідок розширення тканинної рідини за її замерзання (утворення кристалів льоду). У різних типах клітин зі зниженням температури різко (у кілька десятків разів) прискорюється синтез так званих білків холодового шоку, які забезпечують адаптацію клітин до нових температурних умов. У процесі цієї адаптації багато клітинних процесів, які практично зупиняються за холодового шоку, поновлюються, і клітина починає нормально функціонувати в нових умовах.

Нижче точки замерзання починається процес заморожування міжклітинної рідини, потім відбувається внутрішньоклітинне обмерзання, внаслідок чого утворюються кристали льоду, які рухаються навколо центрів кристалізації. Кріонекроз (руйнування біологічної тканини) виникає

поступово, при цьому кристалами льоду пошкоджуються (субмікроскопічно «ріжуться») клітини та внутрішньоклітинні мембрани. Кровообіг, надходження кисню, поживних речовин, тканинне дихання і всі біохімічні процеси під час заморожування повністю зупиняються. У результаті настає загибель клітин, у яких були довгостроково паралізовані всі процеси життєдіяльності. У момент утворення в тканинах кристалів льоду відбувається різке збільшення осмотичного тиску в клітинах, оскільки позаклітинна рідина замерзає швидше і катіони солей спрямовуються через мембрани всередину клітин. Такий осмотичний шок біологічні клітини пережити не в змозі.

Кріодеструкція широко використовується для деструкції патогенних тканин – пухлин. У перші години після проведення кріохірургічної операції виникає безпосередній набряк пухлини та оточуючої тканини. Набряк відіграє важливу роль у забезпеченні гемостатичних характеристик кріодеструкції. При цьому оточуюча тканина стискається набряком, у результаті чого обмежується кровообіг зруйнованої ділянки тканини. Таким чином, пухлина відгороджується, припиняється обмін речовин і підвищується внутрішньоклітинний тиск. Це пояснює, чому кріодеструкція є десемінуючим методом руйнування злоякісних пухлин [13–18].

Температурні режими кріодеструкції

Зниження температури на границі патологічної та здорової тканини необхідно здійснювати в межах, мінімально необхідних для кріогенного руйнування всього патологічного вогнища [5, 19]. Значення температури для кріогенного руйнування різних видів тканин коливаються в межах:

- 0 °C – головний мозок;
- –20 ÷ –30 °C – шкіра;
- –50 °C – біологічна тканина.

Зниження температури біологічної тканини до (–5 ÷ –10) °C призводить до початку процесу кристалоутворення у позаклітинному просторі, а зі зниженням температури до (–15 ÷ –20) °C і нижче починається утворення кристалів льоду всередині клітин, що призводить до загибелі біологічної тканини. Важливо відмітити, що маса утвореного льоду займає обсяг на 10 % більший, ніж обсяг рідини, з якої утворюються кристали льоду. [18, 19, 21]. Максимально пошкоджуючий ефект досягається з охолодженням біологічної тканини до –50 °C, а подальше зниження температури не збільшує летальності клітин [5, 6, 18 – 28].

Інтенсивність деструкції клітин у вогнищі заморожування залежить не тільки від мінімальної температури у вогнищі, але й від швидкості охолодження біологічної тканини. Оптимальним є відносно швидке заморожування – (40-50) °C/хв. Ефективність кріодеструкції клітини висока, якщо вона не встигає витіснити через мембрани внутрішньоклітинну рідину в процесі охолодження тканини перед заморожуванням [18, 19, 22].

Більш повільне заморожування (3-5°C/хв) недоцільне, оскільки при цьому не відбуваються процеси внутрішньоклітинного льодоутворення. Також не раціонально використовувати і надшвидке заморожування (більше 100 °C/хв), оскільки при цьому утворюється аморфний лід,

що не пошкоджує структуру біологічної тканини [18].

Надійність кріодеструкції значною мірою залежить не тільки від швидкості охолодження, але й від швидкості подальшого зігрівання, оскільки шкідлива дія низьких температур виникає як в процесі перетворення клітин у кристали льоду, так і під час їх відтавання до нормальної температури. Деструкція клітин під час відтавання відбувається не менш інтенсивно, ніж під час заморожування, оскільки в процесі відтавання виникає перекристалізація льоду, що посилює деструктивний вплив на живі клітини. За повільного зігрівання інтрацелюлярні кристали льоду ще деякий час продовжують рости і ушкоджувати внутрішньоклітинні утворення. Відтавання зі швидкістю (10-12) С/хв забезпечує найбільш надійну деструкцію клітин [18 – 22].

Багаторазове заморожування-відтавання робить можливим знизити летальну для патологічної тканини температуру, знайти своєрідний компроміс між прагненням якомога сильніше заморозити пухлинний осередок і необхідністю зберегти здорові навколишні тканини [18 – 28].

Перспективи використання термоелектричного охолодження

Дослідження [5 – 7, 18 – 28] підтвердили, що для досягнення необхідного лікувального ефекту за дії низьких температур не є обов'язковим використання дуже низьких температур до рівня (-190) °С, що властиві рідкому азоту. Можуть бути використані значно помірніші температури орієнтовано (0 ÷ -50) °С, а це відкриває перспективи використання термоелектричного охолодження, яким може бути реалізоване охолодження до температури (0 ÷ -80) °С.

Слід зазначити, що деструкція відбувається не лише за охолодження, але й за нагріву охолодженої тканини, що зручно реалізувати термоелектричними охолоджуючими пристроями шляхом зміни напрямку струму через них. Це створює потенційну перевагу термоелектричних приладів перед азотними. Ефективність деструкції суттєво зростає за виконання циклічного охолодження-нагріву, що також легко реалізується термоелектричними приладами.

Термоелектричне охолодження є ефективним засобом для створення різноманітних термоелектричних приладів медичного призначення, зокрема для дерматології [29 – 35]. Конструктивна пластичність, надійність, простота в керуванні та можливість точного регулювання температури створюють сприйнятливі умови для широкого практичного застосування таких приладів у медичній практиці. Перспективи застосування термоелектричного охолодження у дерматології обумовлені цілим рядом переваг [29-35]:

- можливість створення мініатюрних охолоджуючих пристроїв з практично необмеженим ресурсом роботи;
- можливість регулювання температури шляхом зміни струму живлення через термоелектричний модель Пельтьє;
- можливість візуалізації, підтримання на заданому рівні та контролю температури робочого інструменту під час терапевтичного впливу;

- можливість циклічної зміни температури робочого інструменту ($-80 \div +50$) °С за наперед заданим законом для уникнення його примерзання до шкіри, що підвищує ефективність лікувального процесу;
- можливість використання при полінозі (алергічна реакція на холод), адже термоелектричним методом можна плавно змінювати температуру терапевтичного впливу.

Таким чином, використання термоелектричного охолодження у дерматології є перспективним для лікування гнійно-запальних процесів та різноманітних захворювань шкіри, а також для видалення злоякісних та доброякісних новоутворень шкіри [36, 37].

Висновки

1. Термоелектричне охолодження має ряд переваг перед традиційними методами кріотерапії, а саме: можливість створення контрольованих температурних режимів теплового впливу на шкіру людини; можливість регулювання та циклічної зміни температури робочого інструменту шляхом зміни струму живлення через термоелектричний модель Пельтьє; можливість візуалізації, підтримання на заданому рівні та контролю температури робочого інструменту під час терапевтичного впливу.
2. З практики використання кріодеструкції встановлено, що оптимальними для деструкції біологічної тканини є температура -50°C . При цьому швидкість охолодження має знаходитись в інтервалі $-(40 - 50)^{\circ}\text{C/хв}$. Ефективність деструкції зростає за циклічного охолодження і нагріву. Для реалізації оптимальних умов кріодеструкції використання термоелектричного охолодження має низку переваг над азотним. Наявні термоелектричні прилади для кріодеструкції підтверджують їх ефективне використання у медицині.
3. Встановлено, що термоелектричне охолодження є перспективним у дерматології для лікування багатьох різноманітних захворювань шкіри (рожевих вугрів (розацеа), вугрів звичайних (акне), псоріазу, нейродерміту, прурити, варикозних форм червоного плоского лишая тощо), проведення кріомасажу, стимуляції обміну речовин, розгладження зморшок та усунення косметологічних дефектів шкіри шляхом кріодеструкції.

Література:

1. Коленко Е.А. Термоэлектрические охлаждающие приборы. / Е.А. Коленко // Изд. 2-е. - Л.: Наука, 1967. - 283 с.
2. Анатычук Л.И. Термоэлементы и термоэлектрические устройства: / Л.И. Анатычук // Справочник. -К.: Наук. думка. - 1979. - 768 с.
3. Денков В. На грани жизни / В. Денков // Пер. с болг. И. М. Сабуровой. - М.: «Знание», 1988. - 192 с.
4. Maruyama S., Nakagawa K., Takeda H. The flexible cryoprobe using Peltier effect for heat transfer control, Journal of Biomechanical science and engineering, 2008.- P. 138-150.
5. Коченов В.И. Криохирургическая профилактическая онкология. / В.И. Коченов // Н. Новгород. –

2000. – 56 с.
6. Кримологическая профилактическая онкология: краткое учебное и методическое пособие для врачей и студентов / В.И. Коченов; Изд. Организация Нижегородская областная онкологическая ассоциация инвалидов. – 2-е изд., перераб. – Н. Новгород: Б.и., 2003. – 92 с.
 7. Коченов В.И. Адгезивный эффект в криохирургии. / В.И. Коченов // Реферат в МРЖ. -р. IV. - 1982.-№8.
 8. Васильев С.А. Применение криохирургического метода в нейрохирургии / С.А. Васильев, С.Б. Песня-Прасолов // Нейрохирургия, № 4 – 2009. – С.63-70.
 9. Зинкин А.Н. Зингилевская Н.Г., Мусельян Б.Б.. Криовоздействие в оториноларингологии (методические рекомендации). / А.Н. Зинкин, Н.Г. Зингилевская, Б.Б. Мусельян // Краснодар 1997. – С.16.
 10. Механизм разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции. / В.В. Шафранов, Е.Н. Борхунова, М.А. Костылев, [и др.] // Вестник российской академии естественных наук .- 2012/1. С.68-77.
 11. Основы криохирургии печени и поджелудочной железы / Б.И. Альперович, Т.Б. Комкова, Н.В. Мерзликин [и др.]: Под. ред. Б.И. Альперовича .– Томск: Печатная мануфактура, 2006.-232с.
 12. Криохирургические методы лечения неоперабельных опухолей органов брюшной полости. / Шалимов С.А. [и др.] // Здоровье Украины: газета.- 2003. – № 74.
 13. Кандель Э.И. Криохирургия. / Э.И. Кандель // 1974М: Медицина. – 304 с.
 14. KC Xu, Nikolai Korpar, LZ Niu. Modern Cryosurgery for Cancer. World Scientific Publisher, 2012.
 15. Budrik V.V. Physical fundamentals of cryomethods in medicine. // Training Manual – edit. by F.Lugnani MD ; trans. from Rus. edited by L.N. Semenova. – 2010, - 140 p.
 16. Cooper S.M. The history of cryosurgery. // J R Soc Med.- 2001.-Vol.94, P.196-201.
 17. Whittaker D.K. Mechanisms of tissue destruction followingcryosurgery.// Annals of the Royal College of Surgeons of England.-1984.-vol. 66, P.313-318.
 18. W Yiu, MT Basco, JE Aruny, BE Sumpio. Cryosurgery:A review. Int J Angiol 2007;16(1):1- 6.
 19. Исмаилов Т.А. Применение полупроводниковых термоэлектрических модулей для локального воздействия на отдельные участки человеческого организма / Т.А. Исмаилов // Межвузовский сб. статей, ДГМИ, Махачкала, 1991. С. 8-12.
 20. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи / А.И. Пачес, В.В. Шенталь, Т.П. Птуха [и др.] М., 1978. – С. 168.
 21. О наиболее рациональных методиках криодеструкции злокачественных новообразований В.Ю. Шахов, В.И. Коченов [и др.] // Вопросы онкологии. 1983. - № 9. - С. 31-37.
 22. Коченов В.И. Простейшие криоинструменты для амбулаторной практики врача-криолога. / В.И. Коченов, Ю.В. Королев // Медицинская криология. Выпуск 4. - Нижний Новгород, 2003 – С. 157-160.
 23. Криохирургия в оториноларингологии / Потапов И.И. [и др.] М., 1975 – С.168
 24. Драгомирецкий В.Д. Криохирургические методы лечения заболеваний уха, горла и носа. /

- В.Д. Драгомирецький // Практическая криомедицина. Под ред. В.И. Грищенко и Б.П. Сандомирского. - Киев: Здоровья, 1987. – С. 91-118.
25. Применение регенеративных эффектов криовоздействия в хирургии и при пластике барабанной перепонки. / Н.И. Николаев, В.И. Коченов, С.Н. Цыбусов [и др.] // Медицинская криология. Выпуск 4. Нижний Новгород, 2003. - С. 176-188.
26. Альперович Б.И. Криохирurgia печени и поджелудочной железы / Б.И. Альперович, Л.М. Парамонова, Н.В. Мерзликин // Томск, 1985. – С.125
27. Криогенная техника в гинекологической практике. / Б.И. Веркин, В.И. Грищенко, Б.Н. Муринец-Маркевич [и др.] // Медицинская техника.- 1978.- № 2.- С.28-32.
28. Грищенко В.И. Гипотермия и криохирurgia в акушерстве и гинекологии / В.И. Грищенко // М.: Медицина, 1974. С.280
29. Анатичук Л.І. Термоелектричний прилад для лікування шкіри. // Л.І. Анатичук, Р.Р. Кобилянський, Ю.М. Мочернюк // Термоелектрика. – 2009. – № 4. – С. 90-96.
30. Про використання термоелектричного охолодження у практиці кріодеструкції / І.А. Москалик, О.М. Маник // Термоелектрика. – № 6. – 2013. – С. 84-92.
31. Про використання термоелектричного охолодження в дерматології та косметології / Л.І. Анатичук, О.І. Денисенко, Р.Р. Кобилянський, Т.Я. Каденюк // Термоелектрика. – № 3. – 2015. – С. 57-71.
32. Кобилянський Р.Р. Про перспективи використання термоелектрики для лікування захворювань шкіри холодом / Р.Р. Кобилянський, Т.Я. Каденюк // Науковий вісник Чернівецького університету: зб. наук. праць. Фізика. Електроніка. – Т. 5, Вип. 1. – Чернівці : Чернівецький національний університет, 2016. – С. 67-72.
33. Анатичук Л.І., Денисенко О.І., Кобилянський Р.Р., Каденюк Т.Я., Перепічка М.П. Сучасні методи кріотерапії в дерматологічній практиці // Клінічна та експериментальна патологія. – Том XVI. – №1 (59). – 2017. – С. 150-156.
34. Анатичук Л.І., Вихор Л.М., Кобилянський Р.Р., Каденюк Т.Я. Комп'ютерне моделювання та оптимізація динамічних режимів роботи термоелектричного приладу для лікування захворювань шкіри // Термоелектрика. – № 2. – 2017. – С. 44-57.
35. L. Anatychuk, L. Vikhor, M. Kotsur, R. Kobylanskyi, T. Kadaniuk. Optimal Control of Time Dependence of Temperature in Thermoelectric Devices for Medical Purposes // International Journal of Thermophysics". – International Journal of Thermophysics (2018) 39:108. **Ошибка! Недопустимый объект гиперссылки..**
36. Анатичук Л.І., Денисенко О.І., Шуленіна О.В., Микитюк О.П., Кобилянський Р.Р. Результати клінічного застосування термоелектричного приладу для лікування захворювань шкіри // Термоелектрика. – № 3. – 2018. – С.52-66.
37. Кобилянський Р.Р., Безпальчук О.О., Вигонний В.Ю. Про застосування термоелектричного охолодження у косметології // Фізика і хімія твердого тіла. – Т.19. – № 4. – 2018. – С.340-344 (DOI: 10.15330/pcss.19.4.340-344).

Надійшла до редакції 18.12.2018

Кобилянський Р.Р. канд. физ.-мат. наук^{1,2}

Маник О.М. канд. физ.-мат. наук^{1,2}

Вигонний В.Ю.¹

¹Институт термоэлектричества, ул. Науки, 1,
Черновцы, 58029, Украина *e-mail: anatysh@gmail.com*;

²Черновицкий национальный университет имени Юрия Федьковича,
ул. Коцюбинского 2, Черновцы, 58012, Украина

ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕРМОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ОХЛАЖДЕНИЯ ДЛЯ КРИОДЕСТРУКЦИИ В ДЕРМАТОЛОГИИ

В работе приведен анализ современного состояния использования кріодеструкції в дерматологии, механизм и температурные режимы кріодеструкції. Определены недостатки приборов на основе жидкого азота и перспективы применения термоэлектрического охлаждения для кріодеструкції в дерматологии. Библ. 37.

Ключевые слова: кріодеструкція, дерматология, термоэлектрическое охлаждение.

R.R. Kobylanskyi candidate phys.-math. sciences^{1,2},

Manyk O.M. candidate phys.-math. sciences^{1,2}, **V.Yu. Vyhonnyi**²

¹Institute of Thermoelectricity of the NAS and MES of Ukraine,
1, Nauky str, Chernivtsi, 58029, Ukraine; *e-mail: anatysh@gmail.com*;

²Yu.Fedkovych Chernivtsi National University,
2, Kotsiubynskyi str., Chernivtsi, 58012, Ukraine,

ON THE USE OF THERMOELECTRIC COOLING FOR CRYODESTRUCTION IN DERMATOLOGY

The paper provides an analysis of the current state of application of cryodestruction in dermatology, the mechanism and temperature modes of cryodestruction. The disadvantages of devices based on liquid nitrogen and the prospects for the use of thermoelectric cooling for cryodestruction in dermatology are determined. Bibl. 37.

Key words: cryodestruction, dermatology, thermoelectric cooling.

References

1. E.A. Kolenko, Thermoelectric Cooling Devices, / E.A. Kolenko // 2nd ed. - L.: Nauka, 1967, 283 p.
2. L.I. Anatychuk, Thermoelements and Thermoelectric Devices: / L.I. Anatychuk // Handbook- - Kyiv: Naukova Dumka, 1979, 768 p.
3. V. Denkov, On the Edge of Life, / V. Denkov // Transl. from Bulgarian by I.M. Saburova - M Znaniye, 1988), 192 p.
4. Maruyama S., Nakagawa K., Takeda H. The flexible cryoprobe using Peltier effect for heat transfer control, Journal of Biomechanical science and engineering, 2008.- P. 138-150.
5. V.I. Kochenov, Cryosurgical Preventive Oncology / V.I. Kochenov // Nizhniy Novgorod, 2000 - 56 p.
6. V.I. Kochenov, Cryological Preventive Oncology: Concise Study Guide for Doctors and Students / V.I. Kochenov // 2nd revised ed. - Nizhniy Novgorod, 2003, 92p.
7. V.I. Kochenov, Adhesive Effect in Cryosurgery, International Abstract Journal **8**, IV (1982).
8. S.A. Vasilyev, S.B. Pesnya-Prasolov, Use of Cryosurgical Method in Neurosurgery// Neurosurgery No. 4, 63 – 70 (2009).
9. A.N. Zinkin, N.G. Zingilevskaya, and B.B. Muselyan, Cryotherapy in Otholaryngology (Guidelines) / A.N. Zinkin, N.G. Zingilevskaya, and B.B. Muselyan // Krasnodar, 1997, p. 16.
10. Mechanism of Destruction of Biological Tissues at Local Cryodestruction/ V.V. Shafranov, E.N. Borkhunova, M.A. Kostylev et al.//, Herald of the Russian Academy of Natural Sciences 2012/**1**, pp. 68 – 77.
11. Fundamentals of Liver and Pancreatic Gland Cryosurgery/ B.I. Kalperovich, T.B. Komkova, N.V. Merzlikin, et al. Edited by B.I. Alperovich - Tomsk: Pechatnaya Manufactura Publ., 2006 - 232 p.
12. Cryosurgical Methods for Treatment of Inoperable Tumors of Abdominal Cavity/ S.A. Shalimov, et al. // Zdorovye Ukrainy (newspaper). – 2003 – No. **74**.
13. E.I. Kandel, Cryosurgery / E.I. Kandel // Medicine, 1974M: - 304 p.
14. KC Xu, Nikolai Korpar, LZ Niu. Modern Cryosurgery for Cancer. World Scientific Publisher, 2012.
15. V.V. Budrik. Physical fundamentals of cryomethods in medicine. // Training Manual – edit. by F.Lugnani MD ; trans. from Rus. edited by L.N. Semenova. – 2010, - 140 p.
16. Cooper S.M. The history of cryosurgery. // J R Soc Med.- 2001.-Vol.94, P.196-201.
17. Whittaker D.K. Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery. // Annals of the Royal College of Surgeons of England. -1984.-vol. 66, P.313-318.
18. W Yiu, MT Basco, JE Aruny, BE Sumpio. Cryosurgery: A review. Int J Angiol 2007;16(1):1- 6.
19. T.A. Ismailov, Use of Semiconductor Thermoelectric Modules for Local Effect on Individual Parts of Human Organism. / Interacademic Collection of Articles, Makhachkala: Dagestan State Medical Institute, 1991, p. 8 – 12.
20. Cryogenic Method for Treatment of Head and Neck Tumors/ A.I. Paches, V.V. Shental, P.T. Ptukha, et al. M., 1978. - p. 168.
21. On the Most Rational Methods for Cryodestruction of Malignant Neoplasms V.Yu. Shakhov, V.I. Kochenov et al.// Voprosy Onkologii, 1983- No.9.- p. 31 – 37.
22. V.I. Kochenov. Simplest Cryoinstruments for Clinical Practice of Cryologist /V.I. Kochenov,

- Yu.V. Korolev // Medical Cryology, Issue 4 -Nizhniy Novgorod, 2003, p. 157 – 160.
23. Cryosurgery in Otolaryngology/ I.I. Potapov, et al. M., 1975). – p.168
24. V.D. Dragomiretskii, Cryosurgical Methods for Treatment of Otolaryngology Diseases/ V.D. Dragomiretskii Practical Cryomedicine, Ed. by V.I. Grischenko and B.P. Sandomirskii (Kyiv: Zdorovye, 1987), p. 91 – 118
25. Use of Regeneration Effects of Cryotreatment in Surgery and Plastics of Drum Membrane / N.I. Nikolayev, V.I. Kochenov, S.N. Tsybusov, et al., //Medical Cryology, Issue 4. Nizhniy Novgorod, 2003. - p. 176 – 188.
26. B.I. Alperovich Cryosurgery of Liver and Pancreatic Gland / B.I. Alperovich, L.M. Paramonova, and N.V. Merzlikin //Tomsk, 1985.- p.125
27. Cryogenic Equipment in Gynecological Practice / B.I. Verkin, V.I. Grischenko, B.N. Murinets-Markevich et al. // Meditsinskaya Tekhnika.- 1978.- No. 2 – p. 28-32.
28. V.I. Grishchenko. Hypothermia and cryosurgery in obstetrics and gynecology / V.I. Grishchenko // M.: Medicine, 1974. p.280
29. L.I. Anatychuk Thermoelectric device for skin treatment. // L.I. Anatychuk, R.R. Kobylanskyi, Yu.M. Mochernyuk // Thermoelectricity. - 2009. - No. 4. - p. 90-96.
30. On the use of thermoelectric cooling in the practice of cryodestruction / I.A. Moskalyk, A.N. Manyk // Thermoelectricity. - No. 6. - 2013. - S. 84-92.
31. On the use of thermoelectric cooling in dermatology and cosmetology / L.I. Anatychuk, A.I. Denisenko, R.R. Kobylanskyi, T.Ya. Kadenyuk // Thermoelectricity. - No. 3. - 2015. - S. 57-71.
32. R.R. Kobylanskyi. On the prospects of using thermoelectricity for the cold treatment of skin diseases / R.R. Kobylanskyi, T.Ya. Kadenyuk // Scientific Bulletin of the Chernivtsi University: Collection of. scient. works. Physics. Electronics. - T. 5, no. 1. - Chernivtsi: Chernivtsi National University, 2016. - p. 67-72.
33. L.I. Anatychuk, A.I. Denisenko, R.R. Kobylanskyi, T.Ya. Kadenyuk, M.P. Perepichka Modern methods of cryotherapy in dermatological practice // Clinical and experimental pathology. - Volume XVI. - No. 1 (59). - 2017. - p. 150-156.
34. L.I. Anatychuk, L.M. Vikhor, R.R. Kobylanskyi, T.Ya. Kadenyuk. Computer modeling and optimization of dynamic modes of operation of a thermoelectric device for the treatment of skin diseases // Thermoelectricity. - No. 2. - 2017. - S. 44-57.
35. L. Anatychuk, L. Vikhor, M. Kotsur, R. Kobylanskyi, T. Kadeniuk. Optimal Control of Time Dependence of Temperature in Thermoelectric Devices for Medical Purposes // International Journal of Thermophysics. "- International Journal of Thermophysics (2018) 39: 108. <https://doi.org/10.1007/s10765-018-2430-z>.
36. L.I. Anatychuk, A.I. Denisenko, A.V. Shulenina, O.P. Mykytyuk, R.R. Kobylanskyi. The results of the clinical application of a thermoelectric device for the treatment of skin diseases // Thermoelectricity. - No. 3. - 2018. - P.52-66.
37. R.R. Kobylanskyi, A.A. Bezpalchuk, V.Yu. Vygonnyi. On the use of thermoelectric cooling in cosmetology // Physics and Chemistry of a Solid Body. - t.19. - No. 4. - 2018. - S.340-344 (DOI: 10.15330 / pcss.19.4.340-344).

Submitted 18.12.2018