

Москалик И.А.¹, Маник О.Н.²



Москалик И.А.

¹Институт термоэлектричества НАН и МОН Украины, ул. Науки, 1, Черновцы, 58029, Украина;

²Черновицкий национальный университет им. Ю. Федьковича, ул. М. Коцюбинского 2, Черновцы, 58012, Украина



Маник О.Н.

ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ТЕРМОЭЛЕКТРИЧЕСКОГО ОХЛАЖДЕНИЯ В ПРАКТИКЕ КРИОДЕСТРУКЦИИ

В работе приведен анализ современного состояния использования криодеструкции в медицинской практике, механизм и температурные режимы криодеструкции. Определены недостатки приборов на основе жидкого азота и перспективные направления применения термоэлектричества в практике криодеструкции.

Ключевые слова: криодеструкция, охлаждение на основе жидкого азота, термоэлектрическое охлаждение.

In this paper, the current state of using cryodestruction in medical practice, cryodestruction mechanism and temperature modes are analyzed. The disadvantages of liquid nitrogen-based devices and perspectives for using thermoelectricity in cryodestruction practice are defined.

Key words: cryodestruction, liquid nitrogen cooling, thermoelectric cooling.

Введение

Общая характеристика проблемы. Общеизвестным в медицинской практике является тот факт, что температурное влияние является важным фактором лечения многих заболеваний организма человека [1]. Одним из перспективных направлений является криодеструкция – совокупность хирургических методов лечения, основанных на локальном замораживании тканей человеческого организма. Для проведения криодеструкции необходимо охладить определенный участок тела человека до температуры $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. На сегодня такое охлаждение реализуется с помощью специальных криоинструментов с использованием азота [1, 3-7]. Однако использование азота имеет ряд недостатков: азот не позволяет обеспечить охлаждение с необходимой точностью поддержания температуры, также существуют риски переохлаждения с негативными последствиями. Кроме того, жидкий азот является довольно опасным веществом и требует соответствующей осторожности при использовании, а доставка жидкого азота не всегда доступна, что суживает возможности использования такого метода. Это открывает перспективы использования термоэлектрического охлаждения для криодеструкции, которым может быть реализовано охлаждение до температуры $(0 \div -80)\text{ }^{\circ}\text{C}$. Термоэлектрические приборы медицинского назначения дают возможность точно задавать необходимую температуру рабочего инструмента, время температурного влияния на соответствующий участок человеческого организма и

обеспечивать циклическое изменение режимов охлаждения и нагрева [2].

Поэтому *целью работы* является анализ современного состояния использования криодеструкции и определение перспективных направлений применения термоэлектричества в практике криодеструкции.

Механизм криодеструкции

Проблему воздействия холодом на биологическую ткань нужно рассматривать в двух разных диапазонах температур: выше температуры замерзания тканевой жидкости и ниже этой температуры [8-13].

В первом случае речь идет о физиологическом ответе биологической ткани на снижение температуры окружающей среды, а во втором – о повреждении клеточных структур вследствие расширения тканевой жидкости при ее замерзании (образование кристаллов льда). В разных типах клеток при снижении температуры резко (в несколько десятков раз) ускоряется синтез так называемых белков холодового шока, которые обеспечивают адаптацию клеток к новым температурным условиям. В процессе этой адаптации много клеточных процессов, которые практически останавливаются при холодовом шоке, возобновляются, и клетка начинает нормально функционировать в новых условиях.

Ниже точки замерзания начинается процесс замораживания межклеточной жидкости, потом происходит внутриклеточное обмерзание, вследствие чего образуются кристаллы льда, которые двигаются вокруг центров кристаллизации. Крионекроз возникает постепенно, при этом кристаллами льда повреждаются (субмикроскопически «режутся») клетки и внутриклеточные мембраны. Кровообращение, поступление кислорода, питательных веществ, тканевое дыхание и все биохимические процессы во время замораживания полностью останавливаются. В результате наступает гибель клеток, в которых были долгосрочно парализованы все процессы жизнедеятельности. В момент образования в тканях кристаллов льда происходит резкое увеличение осмотического давления в клетках, поскольку внеклеточная жидкость замерзает быстрее и катионы солей направляются через мембраны вглубь клеток. Такой осмотический шок биологические клетки пережить не в состоянии.

Криодеструкция широко используется при деструкции патогенных тканей – опухолей. В первые часы после проведения криохирургической операции возникает непосредственный отек опухоли и окружающей ткани. Отек играет важную роль в обеспечении гемостатических характеристик криодеструкции. При этом окружающая ткань сжимается отеком, в результате чего ограничивается кровообращение разрушенного участка ткани. Таким образом, опухоль ограждается, прекращается обмен веществ и повышается внутриклеточное давление. Это объясняет почему криодеструкция является диссеминирующим методом разрушения злокачественных опухолей [13-18].

Использование криодеструкции в медицинской практике

Криодеструкцию называют наиболее естественным и физиологическим способом получения некроза – разрушения биологической ткани [5]. При криодеструкции в процессе операции патогенная ткань не удаляется, однако разрушенная криотермическим влиянием ткань еще продолжительное время остается на своем месте. В разрушенной патологической ткани постепенно формируется крионекроз, который частично рассасывается и обновляется здоровыми тканями, а на поверхности тела человека – отторгается.

Таблица 1

Области применения криодеструкции в медицинской практике

Область медицины	Область применения
Абдоминальная хирургия (абдоминальная онкология)	<ul style="list-style-type: none"> • удаление злокачественных опухолей и метастазов в печени; • удаление доброкачественных и сосудистых опухолей (кисты, аденомы, гемангиомы) в печени; • лечение паразитарных заболеваний; • лечение хронических диффузных поражений печени (гепатит, цирроз); • лечение острого псевдоопухолевого и хронического панкреатита; • удаление злокачественных, в большинстве неоперабельных опухолей, доброкачественных опухолей и кист почек; • удаление онкопатологий тканей легких (плоскоклеточного рака умеренной и низкой степени дифференцирования, аденокарцином разной степени зрелости, крупноклеточного рака, мелкоклеточного рака); • лечение криолимфодиссекции и криолимфоэктомии, как обязательная процедура при хирургии новообразований внутренних органов: молочной железы, желудка, печени, поджелудочной железы, почек, прямой кишки.
Гинекология	<ul style="list-style-type: none"> • криодеструкция полипов шейки матки и остроконечных кондилом; • криоденервация крестцово-маточных связок; • лапароскопическая абляция маточных нервов; • лечение нарушений менструального цикла и предменструального синдрома.
Дерматология	<ul style="list-style-type: none"> • удаление бородавок, кожных образований, фибром, кератозов, гемангиом, кондилом, коллоидов, базалиом, саркомы, солнечного и стариковского лентиго, родимых пятен; • деструкция нежелательных образований, включая вирусные бородавки, дерматофибром, кандилому, контактные моллюски, актинический и себорейный кератозы; • лечение себореи и угрей, псориаза, экземы, дерматитов, атопических нейродермитов, угревой сыпи, а также лечение других дефектов кожи.
Общая хирургия	<ul style="list-style-type: none"> • бескровное безболезненное удаление патологически измененных тканей, инфильтратов, новообразований путем криодеструкции.
Ожоговая хирургия (комбустиология)	<ul style="list-style-type: none"> • деструкция тканей при ожогах; • лечение ожогового шока и патологических состояний.
Онкология	<ul style="list-style-type: none"> • криодеструкция злокачественных и доброкачественных новообразований головы и шеи; • криодеструкция злокачественных, доброкачественных и опухолевидных образований костей; • криодеструкция опухолей молочной железы; • деструкция опухолей кожи.
Оториноларингология	<ul style="list-style-type: none"> • криохирургия хронических ринитов; • криохирургия хронического тонзиллита; • криолечение атером в состоянии нагноения; • криолечение папиллом внешнего слухового прохода; • криолечение больных храпением с удлиненным и утолщенным язычком мягкого неба; • криолечение келоидных рубцов ушных раковин; • криолечение хронических фарингитов; • криохирургическое лечение больных с гемангиомами.
Офтальмология	<ul style="list-style-type: none"> • удаление базалиомы на внутренней стороне века; • удаление злокачественных эпителиальных опухолей кожи век стадий T1-T4, базалиом, папиллом, конъюнктивных меланом.
Флебология	<ul style="list-style-type: none"> • удаление варикозных узлов вен нижних конечностей ("криостриппинг").
Нейрохирургия	<ul style="list-style-type: none"> • деструкции глубоко размещенных мозговых структур, проводящих путей, центральной нервной системы; • локальное охлаждение определенных зон коры головного мозга при эпилепсии.

В данное время в медицинской практике для криодеструкции в качестве хладагента чаще всего используется жидкий азот, который представляет собой жидкость без цвета, запаха, температура кипения которой в условиях атмосферного давления составляет $-195.81\text{ }^{\circ}\text{C}$ [5, 6].

Создан целый ряд приборов, криогенных установок и криохирургических систем, которые работают на основе жидкого азота, оксида азота и диоксида углерода. Подавляющее большинство из них являются громоздкими и нуждаются в периодической замене баллонов. Такие приборы характеризуются диапазоном рабочих температур, временами выхода на рабочий режим, точностью поддержания температуры, габаритными размерами и временем непрерывной работы. Разработаны специальные методики использования таких приборов, которые дают возможность лечить различные заболевания в разных областях медицины (таблица 1).

Температурные режимы криодеструкции

Снижение температуры на границе патологической и здоровой ткани необходимо осуществлять в пределах, минимально необходимых для криогенного разрушения всего патологического очага [5, 19]. Значение температуры для криогенного разрушения разных видов тканей колеблется в пределах:

- $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ – головной мозг;
- $-20 \div -30\text{ }^{\circ}\text{C}$ – кожа;
- $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ – биологическая ткань.

Снижение температуры биологической ткани до $(-5 \div -10)^{\circ}\text{C}$ приводит к началу процесса кристаллообразования во внеклеточном пространстве, а при снижении температуры до $(-15 \div -20)^{\circ}\text{C}$ и ниже начинается образование кристаллов льда внутри клеток, которое приводит к гибели биологической ткани. Важно отметить, что масса образованного льда занимает объем на 10 % больший, чем объем жидкости, из которой образуются кристаллы льда. [18, 19, 21]. Максимально повреждающий эффект достигается при охлаждении биологической ткани до $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, а дальнейшее снижение температуры не увеличивает летальности клеток [5, 6, 18-28].

Интенсивность деструкции клеток в очаге замораживания зависит не только от минимальной температуры в очаге, но и от скорости охлаждения биологической ткани. Оптимальным является относительно быстрое замораживание $-(40 - 50)^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Эффективность криодеструкции клетки высокая, если она не успевает вытеснить через мембраны внутриклеточную жидкость в процессе охлаждения ткани перед замораживанием [18, 19, 22].

Более медленное замораживание ($3 - 5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$) нецелесообразно, поскольку при этом не проходят процессы внутриклеточного льдообразования. Также не рационально использовать и сверхбыстрое замораживание (больше $100\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$), поскольку при этом образуются аморфный лед, который не повреждает структуру биологической ткани [18].

Надежность криодеструкции в значительной мере зависит не только от скорости охлаждения, но и от скорости дальнейшего согревания, поскольку вредное действие низких температур возникает как в процессе преобразования клеток в кристаллы льда, так и во время их оттаивания до нормальной температуры. Деструкция клеток во время оттаивания происходит не менее интенсивно, чем при замораживании, поскольку при оттаивании возникает перекристаллизация льда, которая усиливает деструктивное влияние на живые клетки. При медленном согревании интрацеллюлярные кристаллы льда еще некоторое время продолжают

расти и повреждать внутриклеточные образования. Оттаивание со скоростью (10 – 12) °С/мин обеспечивает наиболее надежную деструкцию клеток [18-22].

Многоразовое замораживание-оттаивание позволяет снизить летальную для патологической ткани температуру, найти своеобразный компромисс между стремлением по возможности сильнее заморозить опухолевую сердцевину и необходимостью сохранить здоровые окружающие ткани [18-28].

Азотное охлаждение и его недостатки

Использование приборов на основе жидкого азота, к сожалению, не позволяет обеспечить охлаждение с необходимой точностью поддержания температуры. Наивысшая точность таких приборов составляет $\pm (5 - 10)$ °С. Кроме того, жидкий азот является довольно опасным веществом и требует соответствующей осторожности при использовании. Существуют риски переохлаждения с негативными последствиями. Также хранение и транспортировка жидкого азота является проблематичной, что суживает возможности использования метода охлаждения с помощью жидкого азота.

Возможности использования термоэлектричества для криодеструкции.

Ожидаемые преимущества

Проведенные исследования [5-7, 18-28] подтвердили тот факт, что для достижения необходимого лечебного эффекта при действии низких температур не является обязательным использование очень низких температур до уровня $(-150 \div -200)$ °С, которые присущи жидкому азоту. Могут быть использованы значительно более умеренные температуры, ориентировочно $(0 \div -50)$ °С, а это открывает перспективы использования термоэлектрического охлаждения, которым может быть реализовано охлаждение до температуры $(0 \div -80)$ °С.

Следует отметить, что деструкция происходит не только при охлаждении, но и при нагреве охлажденной ткани, которое удобно реализовать термоэлектрическими охлаждающими устройствами путем изменения направления тока через них. Это создает потенциальное преимущество термоэлектрических приборов перед азотными. Эффективность деструкции существенно возрастает при выполнении циклического охлаждения-нагрева, что также легко реализуется термоэлектрическими приборами.

Существующие приборы для криодеструкции, которые используют термоэлектрическое охлаждение

В последние годы наблюдается довольно активное использование термоэлектричества в медицине, в частности в криодеструкции. Разработан целый ряд термоэлектрических медицинских приборов, к которым можно отнести термоэлектрические приборы и криоэкстракторы для охлаждения биологической ткани, деструкции злокачественных опухолей, которые используются для проведения разных криохирургических операций в офтальмологии, гинекологии, урологии, отоларингологии и т.п.

Для уменьшения кровопотери и болевого синдрома во время хирургических операций используются хирургические инструменты с термоэлектрическим охлаждением [29-32], выполненные в виде острых скальпелей (рис. 1).

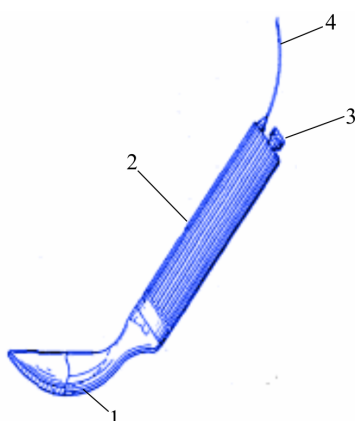


Рис. 1. Холодный скальпель. 1 – узел термопары; 2 – корпус; 3 – емкость с хладагентом; 4 – электрический кабель.

На протяжении последних лет в Институте термоэлектричества НАН и МОН Украины проводятся исследования относительно применения термоэлектрического охлаждения в медицине [33]. Созданы следующие образцы медицинской аппаратуры для криодеструкции: термоэлектрический криоэкстрактор (рис. 2) [34], термоэлектрический гипотерм для онкологии (рис. 3) [35, 36]. Широкое практическое применение при криодеструкции получили термоэлектрические приборы для деструкции мягких тканей (криозонды и криоэкстракторы) (рис. 4), которые предназначены для лечения онкологических заболеваний, удаления злокачественных новообразований и остановки распространения метастазов [37-44].



Рис. 2. Термоэлектрический криоэкстрактор.



Рис. 3. Термоэлектрический гипотерм для онкологии.

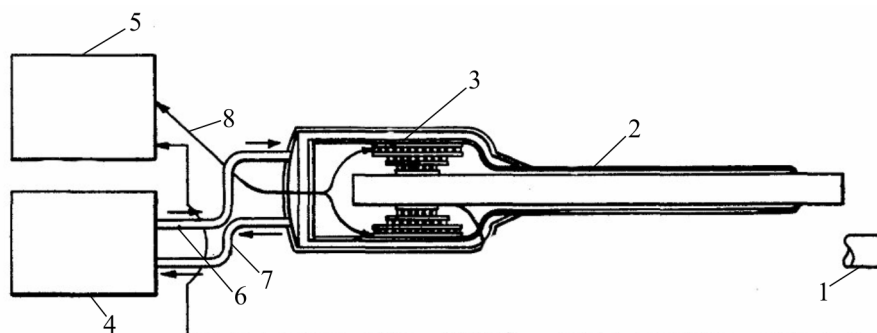


Рис. 4. Термоэлектрический криозонд. 1 – одноразовый наконечник; 2 – тепловая труба; 3 – термоэлектрические модули; 4 – теплообменник; 5 – блок управления; 6, 7 – трубки по которым циркулирует жидкостной хладагент; 8 – соединение блока управления с термоэлектрическими модулями.

Перспективным также является использование охлаждающих термоэлектрических приборов в дерматологии и косметологии. Такие приборы дают возможность лечить заболевания кожи и проводить криодеструкцию с целью удаления папиллом, кондилом, бородавок, гемангиом, пигментных и сосудистых невусов, гипертрофических рубцов. Преимуществом таких приборов при применении в косметологии является хороший косметический эффект, поскольку при их применении не остается шрамов в отличие от хирургического вмешательства [45-49].

Выводы

1. Установлено, что наиболее широко для криодеструкции используется жидкий азот. Создано около 40 таких приборов для реализации криодеструкции.
2. Из практики использования криодеструкции установлено, что оптимальной для деструкции биологической ткани является температура -50°C . При этом скорость охлаждения должна находиться в интервале $-(40 - 50)^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Эффективность деструкции возрастает при циклическом охлаждении и нагреве.
3. Для реализации оптимальных условий криодеструкции использование термоэлектрического охлаждения имеет ряд преимуществ над азотным. Имеющиеся термоэлектрические приборы для криодеструкции подтверждают их эффективное использование в медицине.

Литература

1. Коленко Е.А. Термоэлектрические охлаждающие приборы / Е.А. Коленко. – [2-е изд.] – Л.: Наука, 1967. – 283 с.
2. Анатычук Л.И. Термоэлементы и термоэлектрические устройства: [справочник] / Л.И. Анатычук. – 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. S. Maruyama, K. Nakagawa, and H. Takeda, The Flexible Cryoprobe Using Peltier Effect for Heat Transfer Control, *Journal of Biomechanical Science and Engineering* 3 (2), 138 – 150 (2008).
5. Коченов В.И. Криохирургическая профилактическая онкология / В.И. Коченов. – Н. Новгород, 2000. – 56 с.
6. Коченов В.И. Криологическая профилактическая онкология: краткое учебное и методическое пособие для врачей и студентов / В.И. Коченов. – Н. Новгород: Б.и. (Изд. Организация Нижегородская областная онкологическая ассоциация инвалидов), 2003. – 92 с. (2-е изд., перераб.)
7. Коченов В.И. Адгезивный эффект в криохирургии / В.И. Коченов // Рукопись депонированная во ВНИИМИ № Д-5061. Реферат в МРЖ. – 1982. – Т. IV, № 8.
8. Васильев С.А. Применение криохирургического метода в нейрохирургии / С.А. Васильев, С.Б. Песня-Прасолов // Нейрохирургия. – 2009. – № 4. – С. 63 – 70.
9. Зинкин А.Н. Криовоздействие в оториноларингологии: [методические рекомендации] / А.Н. Зинкин, Н.Г. Зингилевская, Б.Б. Мусельян. – Краснодар, 1997. – 16 с.
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. – 232 с.
12. Криохирургические методы лечения неоперабельных опухолей органов брюшной полости / Шалимов С.А. и др. // Здоровье Украины: газета. – № 74. – 2003.
13. Кандель Э.И. Криохирургия / Э.И. Кандель. – М.: Медицина, 1974. – 303 с.
14. K.C. Xu, Nikolai Korpar, and L.Z. Niu, *Modern Cryosurgery for Cancer* (World Scientific Publisher, 2012).
15. V.V. Budrik, *Physical Fundamentals of Cryomethods in Medicine, Training Manual*, Transl. from Russian (2010), 140 p.
16. S.M. Cooper, The History of Cryosurgery, *J. R. Soc. Med.* 94, 196 – 201 (2001).
17. D.K. Whittaker, Mechanisms of Tissue Destruction Following Cryosurgery, *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 66, 313 – 318 (1984).
18. W. Yiu, M.T. Basco, J.E. Aruny, and B.E. Sumpio, Cryosurgery: A review, *Int. J. Angiol.* 16 (1), 1 – 6 (2007).
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. – 168 с.
21. Шахов В.Ю. О наиболее рациональных методиках криодеструкции злокачественных новообразований Текст. / 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. Потапов И.И. и др. Криохирургия в оториноларингологии. – М., 1975.
24. Драгомирецкий В.Д. Криохирургические методы лечения заболеваний уха, горла и носа; [практическая криомедицина] / В.Д. Драгомирецкий; [под ред. В.И. Грищенко и Б.П. Сандомирского]. – Киев: Здоровье, 1987. – С. 91 – 118.
25. Николаев Н.И. Применение регенеративных эффектов криовоздействия в хирургии и при пластике барабанной перепонки. / Н.И. Николаев, В.И. Коченов, С.Н. Цыбусов, О.И. Блохин // Медицинская криология. – Нижний Новгород. – 2003. – Вып. 4. – С. 176 – 188.
26. Альперович Б.И. Криохирургия печени и поджелудочной железы. / Б.И. Альперович, Л.М. Парамонова, Н.В. Мерзликин. – Томск, 1985.
27. Криогенная техника в гинекологической практике / Б.И. Веркин, В.И. Грищенко, Б.Н. Муринец-Маркевич, Л.М. Ляшевич, О.А. Гришина // Медицинская техника. – 1978. – № 2.
28. Грищенко В.И. Гипотермия и криохирургия в акушерстве и гинекологии / В.И. Грищенко – М.: Медицина, 1974.
29. Max L. Hirschhorn, *Patent US 3093135*, Cooled Surgical Instrument (1963).
30. Max L. Hirschhorn, *Patent US 3502080*, Thermoelectrically Cooled Surgical Instrument (1970).
31. Baumgarten Frederic, *Patent FR 2613611(A1)*, Thermoelectric Effect Device and its Control and Regulating Members for Treating Cancers and other Tumours by the Method of Iterative Cryogenic Applications (1988).

32. Eidus William, *Patent US 3133539*, Thermoelectric Medical Instrument (1964).
33. Анатычук Л.И. Современное состояние и некоторые перспективы термоэлектричества / Л.И. Анатычук // Термоэлектричество. – 2007. – № 2. – С. 7 – 20.
34. Патент UA 53914. Термоэлектрический криоэкстрактор / Кушнерик Л.Я., Стародуб Ю.Р. (2003).
35. Кушнерик Л.Я. Термоэлектрический прибор для хирургии онкозаболеваний / Л.Я. Кушнерик, Р.В. Сенютович, А.Е. Иванский // Термоэлектричество. – 2003. – № 2. – С. 83 – 88.
36. Анатычук Л.И. Компьютерный контроль распределения температуры в тканях при криохирургии и криотерапии / Л.И. Анатычук, О.Я. Лусте, Л.Я. Кушнерик // Термоэлектричество. – 2006. – № 4. – С. 79 – 83.
37. Патент UA 84970. Термоэлектрический гипотерм для проктологии и онкологии. / Анатычук Л.И., Кушнерик Л.Я., Сенютович Р.В. (2008).
38. Archie C. Hamilton, *Patent US 5207674*, Electronic Cryogenic Surgical Probe Apparatus and Method (1993).
39. Wayne F. Lisenbee, *Patent US 3993075*, Disposable, Defrostable Cryosurgical Probe Surfaces (1976).
40. Timofei S. Gudkin, *Patent US 4519389*, Thermoelectric Cryoprobe (1985).
41. Yehoshua B. Nun, *Patent US 6623479*, Cryosurgical Instrument (2003).
42. Michael Haas, *Patent US 6629417*, Hand-Held Heat Sink Cryoprobe, System for Heat Extraction Thereof, and Method Therefore (2003).
43. Патент RU 2293538. Криогенный аппарат. / Королев Ю.В. (2007).
44. M. Elfving, *Patent US 3088288*, Thermoelectric Refrigeration System (1960).
45. M.R. Holman, S.J. Rowland, Design and Development of a New Cryosurgical Instrument Utilizing the Peltier Thermoelectric Effect, *J Med Eng Technol.*, 1997.
46. H. Takeda, S. Maruyama, and J. Okajima, Development and Estimation of a Novel Cryoprobe Utilizing the Peltier Effect for Precise and Safe Cryosurgery, *Cryobiology*, 2009.
47. B. Hantash, B. Renton, and R. Berkowitz, Pilot Clinical Study of a Novel Minimally Invasive Bipolar Microneedle Radiofrequency Device, *Laser Surg. Med.*, 2009.
48. Stephen J. Rowland, *Patent US 6096032*, Medical Cryo-Surgical Device (2000).
49. Анатычук Л.И. Термоэлектрический прибор для лечения кожи / Л.И. Анатычук, Р.Р. Кобылянский, Ю.Н. Мочернюк // Термоэлектричество. – 2009. – № 4. – С. 93– 100.

Поступила в редакцию 20.12.2013.