Probl Cryobiol Cryomed 2021; 31(2):109–115
https://doi.org/10.15407/cryo31.02.109

оглядова стаття review article

УДК 617-089:57.086.13:616-001.4-039.22-002.3

К.А. Гольцев[1], І.А. Криворучко[1], А.М. Гольцев[2,5]*,
К.Ю. Пархоменко[3], Е.М. Хорошун[4]

Використання сучасних кріометодів у комплексному хірургічному лікуванні пацієнтів із гнійними ранами, які тривало не загоюються

UDC 617-089:57.086.13:616-001.4-039.22-002.3

K.A. Goltsev[1], I.A. Kryvoruchko[1], A.M. Goltsev[2,5]*,
K.Yu. Parkhomenko[3], E.M. Khoroshun[4]

Use of Modern Cryomethods in Combined Surgical Treatment of Patients with Purulent Chronic Wounds

Реферат: У роботі розглядається можливість використання в медичній практиці різних методів і технологій кріоконсервування біологічних об'єктів для лікування пацієнтів із гнійними ранами, які тривало не загоюються (ГРТНЗ). Акцентується увага на різноманітті методологічних і методичних підходів застосування холодового фактора у медичній практиці: загальна і локальна кріотерапія, кріохірургія тощо. У результаті використання кожного із цих методів починаються регенеративні процеси, які сприяють загоєнню ГРТНЗ. Особливу увагу у роботі приділено кріотехнологіям, які забезпечують збереження кордової крові в умовах низьких температур. Показано, що клітини та сироватка кордової крові мають імуно- і трофікостимулюючий лікувальні ефекти, що вкрай важливо під час лікування хворих із ГРТНЗ. Розглядається питання комбінованого використання для пацієнтів із ГРТНЗ сироватки кордової крові та інноваційної вакуумної терапії.

Ключові слова: гнійні рани, комплексне хірургічне лікування, кріоконсервована сироватка кордової крові, вакуумна терапія.

Abstract: The paper considers the possibilities of using in medical practice various cryomethods and techniques of cryopreservation of biological objects to treat the patients with purulent chronic wounds (PCW). The variety of methods and approaches to apply cold in medical practice: general and local cryotherapy, cryosurgery etc. has been emphasized. As a result of using each of these methods, regenerative processes begin, which promote the healing of PCW. Particular attention is paid to cryotechniques, ensuring the preservation of cord blood at low temperatures. Cord blood cells and serum have been shown to have immune- and trophic-stimulating therapeutic effects, that is extremely important when treating the patients with PCW. The issue of combined use of cord blood serum and innovative vacuum therapy for the patients with PCW has been considered.

Key words: purulent wounds, combined surgical treatment, cryopreserved cord blood serum, vacuum therapy.

Протягом багатьох століть цілющі властивості холоду використовували для лікування різних захворювань, знеболювання та загартовування. Залежно від ступеня впливу методи кріотерапії можна поділити щонайменше на два види: загальну і локальну. При загальній кріотерапії використовують помірно низькі температури (20…–30°C), а при локальній – низькі температури (–30…–180°C).

На сьогодні проведено ґрунтовне вивчення впливу холоду на різні системи організму,

For many centuries, the healing properties of cold have been used to treat various diseases, for analgesia and resistance training. Depending on the influence rate, cryotherapy methods can at least be divided into two types: general and local. In general cryotherapy the moderately low temperatures (20…–30°C) are used, and in local the low temperatures (–30…–180°C) are applied.

To date, a thorough study of the impact of cold on various body systems, revealed the mechanism of human adaptation to its action, there have been

[1] Харківський національний медичний університет;
[2] Відділ кріопатофізіології та імунології, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України;
[3] КУОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги і медицини катастроф»;
[4] Військово-медичний клінічний Центр Північного регіону МО України;
[5] ДП «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини» НАН України, АМН України та МОЗ України

***Автор, якому необхідно надсилати кореспонденцію:**
вул. Переяславська, 23, м. Харків, Україна 61016;
тел.: (+38 057) 373-41-43, факс: (+38 057) 373-59-52
електронна пошта: cryopato@gmail.com

Надійшла 11.02.2021
Прийнята до друку 20.04.2021

[1] Kharkiv National Medical University;
[2] Department of Cryopathophysiology and Immunology, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine;
[3] Municipal Health Care Institution 'Regional Clinical Hospital - Center for Emergency Care and Disaster Medicine';
[4] Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Ministry of Defense of Ukraine
[5] Interdepartmental Scientific Center of the National Academy of Sciences of Ukraine, Academy of Medical Sciences of Ukraine and Ministry of Health of Ukraine

***To whom correspondence should be addressed:**
23, Pereyaslavska str., Kharkiv, Ukraine 61016;
tel.:+380 57 373 4143, fax: +380 57 373 5952
e-mail: cryopato@gmail.com

Received February, 11, 2021
Accepted 20, April, 2021

© 2021 K.A. Goltsev, *et al*. Published by the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

розкрито механізм адаптації людини до його дії, створено нові технічні можливості генерації холоду і сучасні кріоносії. Загальна кріотерапія виконується за допомогою кріокамери (кріосауни), у якій постійно підтримується необхідна температура (–60…–130°С). Холод одночасно впливає на весь організм, активує його адаптаційні ресурси [3]. Зокрема, загальну кріотерапію застосовують із метою відновлення м'язів після травми, протидії запальній реакції, яка виникає внаслідок синдрому перенавантаження [25]. У роботі A. F. Siqueira та співавт. [26] було показано, що кріотерапія зменшує окислювальний стрес та запальну реакцію, при цьому не впливає на процеси регенерації м'язів та ремоделювання позаклітинного матриксу. Ефект кріотерапії може бути пов'язаний зі збільшенням ферментативної та неферментативної антиоксидантних систем [27]. Основні процеси регенерації пошкоджених скелетних м'язів включають активацію лейкоцитів, проліферацію сателітних клітин і васкуляризацію [31].

Локальна кріотерапія передбачає фізіотерапевтичний вплив на конкретну ділянку тіла для відведення від неї тепла за допомогою твердих, рідких або газоподібних холодоагентів, а також для забезпечення місцевого ефекту без активної внутрішньої реакції всього організму. Локальна кріотерапія зменшує набряк, запалення, ліквідує м'язовий спазм, знімає біль, а також здійснює гемостатичну (за рахунок звуження дрібних капілярів і артеріол шкіри, уповільнення швидкості кровотоку), антигіпоксичну (уповільнення обмінних процесів, зниження споживання кисню) та репаративну дії [1, 28].

Під час проведення регенеративної кріотерапії відбуваються місцеве подразнення тканини, усунення хвороботворної причини, регенерація тканини з відновленням її функцій. При цьому в тканинах організму спостерігаються патофізіологічні процеси, фази розвитку яких відповідають таким, як і під час запалення: перша фаза – включення судинно-активних медіаторів; друга – гіперемія; третя – ексудація і набряк; четверта – лейкоцитарна інфільтрація; п'ята – регенерація [19]. Залишається до кінця не вивченим питання щодо можливості (ефективності) застосування загальної кріотерапії для лікування поверхневих гнійних ран.

Щадною і доступною для ліквідації патологічних тканин у рановій зоні є кріохірургія, яку багато фахівців вважають найбільш досконалим хірургічним методом [22, 32]. При цьому відмінний результат кріохірургічного лікування багато в чому залежить від технічного забезпечення [24].

created new technical means for cold generation and modern cryocarriers. General cryotherapy is performed using a cryochamber (cryosauna), which constantly maintains the required temperature (–60…–130°C). Cold simultaneously affects the whole organism, activates its adaptive resources [4]. In particular, general cryotherapy is used to restore muscles after injury, counteract the inflammatory responsed that occurs due to overload syndrome [21]. A.F. Siqueira *et al.* [26] showed that cryotherapy reduces oxidative stress and inflammatory response without altering muscle regeneration and extracellular matrix remodeling. The effect of cryotherapy may be associated with increased enzymatic and non-enzymatic antioxidant activity [27]. The main processes of regeneration of damaged skeletal muscles include leukocyte activation, satellite cell proliferation and vascularization [31].

Local cryotherapy involves a physiotherapeutic effect on a specific area of the body to eliminate heat from it with solid, liquid or gaseous refrigerants, as well as to provide a local effect, without an active internal reaction of the whole organism. Local cryotherapy reduces edema, inflammation, eliminates muscle spasm, relieves pain, and performs hemostatic (by narrowing small capillaries and arterioles of skin, slowing blood flow), antihypoxic (slowing metabolism, reducing oxygen consumption) and reparative action [2, 28].

During regenerative cryotherapy there is local tissue irritation, elimination of the pathogenic cause, tissue regeneration with restoration of its functions. At the same time in body tissues pathophysiological processes are observed, the phases of development of which correspond to those during inflammation: the first phase is represented by the inclusion of vascular-active mediators; the second one comprises hyperemia; the third represents exudation and edema; the fourth one means leukocyte infiltration and the fifth does regeneration [23]. The question of the possible (effective) use of general cryotherapy for the treatment of superficial purulent wounds remains unexplored.

Cryosurgery occurs to be gentle and accessible for the elimination of pathological tissues in the wound area, moreover many experts consider it to be the most advanced surgical tool [1, 32]. The excellent result of cryosurgical treatment largely depends on its technical support [16].

A.O. Ivanova *et al.* [15] described the treatment of trophic ulcers using carbonic acid snow, from which cylinders are formed and installed on the periphery of the ulcer with different exposure. This method allows the acceleration of the PCW healing without the formation of rough scars by triggering

У роботі А.О. Іванової та співавт. [12] описано спосіб лікування трофічних виразок із використанням снігу вугільної кислоти, з якого формують циліндри та встановлюють їх по периферії виразки з різною експозицією. Даний спосіб дозволяє забезпечити прискорення процесу загоєння ГРТНЗ без формування грубих рубців за рахунок запуску механізму регенерації тканини внаслідок кристалізації води в клітинах через швидке заморожування та їх подальше руйнування у процесі повільного відтавання.

Слід зазначити, що кріотерапія успішно поєднується практично з усіма іншими методами фізичного та медикаментозного лікування. Так, існують клітинні технології, які спрямовані на стимуляцію регенеративних процесів після лікування ГРТНЗ [4].

Іншим важливим напрямком кріомедицини є кріоконсервування різних видів біоматеріалу з метою створення його запасів для подальшого використання в лікувальній практиці. Зокрема, в тканинній і клітинній терапії передбачається застосування різних добре вивчених біологічних сполук (фактори росту, гормони, цитокіни тощо), які активують клітинний фібробластичний диферон і загалом регенеративні процеси [4, 17].

Використання продуктів генної інженерії визначило перехід на наступний щабель розвитку вказаного вище напрямку. Було сформульовано так званий «метод активної терапії ГРТНЗ», який включає топічне застосування факторів росту і біосинтетичних аналогів шкіри [5]. Суттєвим внеском у регенеративну медицину була розробка режимів кріоконсервування тканини шкіри [21].

Незважаючи на безумовний прогрес у розробці нових і вдосконаленні наявних методів лікування поліпшення результатів хірургічного лікування ГРТНЗ залишається актуальним. На сьогодні з усіх засобів системного лікування цієї групи хвороб здебільшого увага зосереджена на специфічній і неспецифічній імунокоригуючій терапії. При цьому важливим є застосування кріоконсервованих біопрепаратів із тканин і клітин фетоплацентарного комплексу [6, 11, 18].

Відомо, що позитивний вплив клітинної та тканинної терапії на перебіг захворювання реалізується не тільки завдяки функціональному потенціалу стовбурових клітин, а й гуморальним факторам у вигляді біологічно активних речовин [9], тому існує стабільно високий інтерес до безклітинних стимуляторів регенеративно-пластичних процесів [13]. У цьому зв'язку особливу увагу як дослідників, так і лікарів-практиків, привертає сироватка кордової крові, яка має

the mechanism of tissue regeneration as a result of water crystallization in the cells due to rapid freezing and their subsequent destruction in the process of slow thawing.

It should be noted that cryotherapy is successfully combined with almost all other approaches of physical and medical treatment. Thus, there are cell technologies aimed to stimulate the regenerative processes after PCW treatment [6].

Another important area of cryomedicine is the cryopreservation of various types of biomaterial to create its reserves for further use in medical practice. In particular, tissue and cell therapy involve the use of various well-studied biological compounds (growth factors, hormones, cytokines, *etc.*) that activate cellular fibroblastic diferon and in general regenerative processes [6, 20].

The use of genetic engineering products has determined the transition to the next stage of development of the above direction. The so-called 'method of active therapy of PCW' was coined, which includes topical application of growth factors and biosynthetic analogues of skin [7]. Development of cryopreservation regimens for skin tissue has significantly contributed to regenerative medicine [25].

Despite the unconditional progress in the development of new and mastering of existing treatments, improving the results of surgical treatment of PCW remains relevant. Today, of all the systemic treatments for this group of diseases, most attention is focused on specific and nonspecific immune corrective therapy. It is important to use cryopreserved biological products derived from tissues and cells of the fetoplacental complex [8, 11, 22].

The positive effect of cell and tissue therapy on the disease is known to be implemented not only due to functional potential of stem cells, but also humoral factors in the form of biologically active substances [12], so there is an unfailing interest in cell-free stimulators of regenerative plastic processes [14]. In this regard, the cord blood serum, having a unique composition and being a natural stimulator of regenerative processes, has attracted a special attention of both the researchers and medical practitioners [5, 19]. It is important to note that in cord blood serum all the components, belonging to biologically active substances, are in a balanced ratio and optimal physiological environment for the manifestation of biological effects [29, 30].

Assuming the above, it is important to develop methods and approaches, to introduce the modern methods of treating the wound processes using

унікальний склад і є природним стимулятором регенеративних процесів [16, 23]. Важливо зазначити, що в сироватці кордової крові всі компоненти, які належать до біологічно активних речовин, знаходяться у збалансованому співвідношенні та оптимальному фізіологічному оточенні для прояву біологічних ефектів [29, 30].

Враховуючи вищевикладене актуальними є розробка методологічних і методичних підходів, впровадження сучасних методів лікування ранових процесів із використанням препаратів на основі сироватки кордової крові. На сьогодні таким препаратом є «Кріоцелл-кріокорд» (ДП «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, АМН МОЗ України»), який виготовлено з кріоконсервованої сироватки кордової крови (Затверджено Наказом МОЗ України №515 від 15.08.2011). Розробка і вивчення дії цього унікального препарату проводилися як в експериментальних [7, 8, 10], так і клінічних умовах [18].

На експериментальних моделях було досліджено вплив препарату «Кріоцелл-кріокорд» на загоєння ран різного генезу. Так, отримані в роботі Г. О. Ковальова [14] дані свідчать, що введення кріоконсервованої сироватки кордової крови позитивно впливає на перебіг ранового процесу, знижує рівень маркерів запалення і деструкції тканин, зменшує кількісний та видовий склад мікроорганізмів. Суттєво, що зменшення кількості мікроорганізмів у ранах, ерадикація їх від патогенної мікрофлори стимулюють утворення і визрівання сполучної тканини та прискорюють швидкість загоєння ран.

Оптимізація способів отримання з кордової крові різних біологічно активних сполук та підвищення ефективності їх кріоконсервування є викликами часу, що обумовлює необхідність використання цього унікального біологічного матеріалу в клінічній практиці. Дослідження А.К. Коваль та співавт. [15] довели, що за допомогою ліофілізації можна забезпечувати схоронність компонентів лейкоконцентрату кордової крові, які стимулюють репаративні процеси за умов комплексного хірургічного лікування ГРТНЗ. У цьому також можуть брати участь хомінг-фактори кордової крові, які здатні стимулювати міграцію імунокомпетентних клітин організму в зону гнійної рани. Так, ще в 1995 р. було встановлено, що імунокомпетентні клітини здатні реалізовувати трофічні функції [2]: в вогнищі запалення ГРТНЗ вони можуть виконувати функцію не тільки «імуноцитів», але і трофоцитів, що забезпечує репарацію пошкодженої тканини.

cord blood serum-based products. Today, such a product is 'Cryocell-Cryocord' (SE 'Interdepartmental Research Center for Cryobiology and Cryomedicine NAS, AMS, Ministry of Health of Ukraine'), comprising cryopreserved cord blood serum (Approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine №515 dated of August 15th, 2011). The action of this unique drug was developed and studied both experimentally [9, 10, 13] and in clinic [22].

The effect of the 'Cryocell-Cryocord' on the healing of wounds of different genesis was studied in experimental models. Thus, obtained in the research of G.O. Kovalyov [18] data show that the introduction of cryopreserved cord blood serum has a positive effect on the wound process, reduces the level of markers of inflammation and tissue destruction, diminishes the quantitative and species composition of microorganisms. Significantly, reducing the number of microorganisms in wounds, eradicating them from pathogenic microflora, stimulate the formation and maturation of connective tissue and accelerate the rate of wound healing.

Improving the methods of obtaining various biologically active compounds derived from cord blood and increasing the efficiency of their cryopreservation is a challenge of time, which necessitates the use of this unique biological material in clinical practice. Investigations by A.K. Koval *et al.* [17] proved that by means of lyophilization it was possible to provide the preservation rate of the components of cord blood leukoconcentrate, to accelerate the speed of reparative processes during combined surgical treatment of PCW. These processes can also be influenced by homing factors of cord blood, capable to stimulate the migration of immune competent cells of body to the area of purulent wound. Thus, back in 1995 the immune competent cells were found to be able of performing the trophic functions [3]: in the inflammatory focus in PCW they could perform the function not only of 'immunocytes' but also of trophocytes, that provided repair of damaged tissue.

The use of cryopreserved cord blood products in combination with methods of therapeutic effect on human body, for example, with vacuum therapy, which helps to increase the infiltration of the wound by immunocytes and realizes their trophostimulating effect, seems promising for the treatment of PCW.

It is known that during vacuum therapy it is impossible to actively and locally affect the microflora in the wound, because it is isolated for a long time with a tight bandage that prevents 'washing out' of detritus, necrotic masses, leuko-

Для лікування ГРТНЗ перспективним видається використання кріоконсервованих продуктів кордової крові у поєднанні з методами лікувального впливу на організм людини, наприклад, з вакуумною терапією, яка сприяє підвищенню інфільтрації рани імуноцитами і реалізує їх трофостимулюючий ефект.

Відомо, що під час вакуумної терапії неможливо активно локально впливати на мікрофлору в рані, оскільки вона протягом тривалого часу ізольована герметичною пов'язкою, яка унеможливлює «вимивання» детриту, некротичних мас, скупчень лейкоцитів [20]. Із застосуванням вакуумної терапії для ефективного лікування гнійних ран можна використовувати «Кріоцелл-кріокорд», який зменшить мікробну забрудненість, що прискорить елімінацію некротичних тканин у ранах та скоротить період їх загоєння.

Висновки

Таким чином, за останні роки із використанням низькотемпературних технологій і методів досягнуто значних результатів лікування різного роду пошкоджень тканин. Аналіз даних літератури свідчить, що застосування різних форм кріотерапії надає протизапальну та антиоксидантну дії, а також активує регенеративні механізми. Однак на сьогодні існують поодинокі дослідження щодо використання кріотерапії для лікування ГРТНЗ. Сучасні напрямки клінічного застосування кріоконсервованих продуктів кордової крові для лікування ГРТНЗ включають оптимізацію як протоколів їх використання, так і технологій сумісного застосування з іншими хірургічними методами. Перспективним є введення в клінічну практику сумісного застосування «Кріоцелл-кріокорду» та вакуумної терапії.

Література

1. Анатичук ЛІ, Денисенко ОІ, Кобилянський РР, Каденюк ТЯ. Про використання термоелектричного охолодження в дерматології та косметології. Термоелектрика. 2015; (3): 57–71.
2. Бабаева АГ. Прошлое, настоящее и будущее проблемы лимфоидной регуляции пролиферации нелимфоцидных клеток. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995; (9): 230–4.
3. Бабийчук ВГ, Ершова ОВ, Малышева ГВ, и др. Клиническое применение ритмической гипотермии. Проблемы криобиологии. 2002; (1): 85–92.

cyte accumulations [24]. With vacuum therapy for the effective treatment of purulent wounds the 'Cryocell-Cryocord' can be used, which will reduce microbial contamination, that in its turn will accelerate the elimination of necrotic tissues in wounds and shorten their healing period.

Conclusions

Thus, recently using low-temperature techniques and methods the significant results have been achieved to treat various types of tissue damage. Analysis of the published reports shows that the use of various forms of cryotherapy has anti-inflammatory and antioxidant effects, as well as activates regenerative mechanisms. However, today there are single studies using cryotherapy for the treatment of PCW. Current clinical applications of cryopreserved cord blood products for the treatment of PCW include the optimization of both protocols for their use and techniques to be jointly applied with other surgical methods. The introduction of the joint use of 'Cryocell-Cryocord' and vacuum therapy into clinical practice is promising.

References

1. Abdel-Meguid AM, Weshahy AH, Sayed DS, et al. Intralesional vs. contact cryosurgery in treatment of keloids: a clinical and immunohistochemical study. Int J Dermatol. 2015; 54(4): 468–75.
2. Anatichuk LI, Denisenko OI, Kobylianskiy RR, Kadinuk TY. [About using thermoelectrical cooling in dermatology and cosmetology]. Thermoelectric. 2015; (3): 57–71.Ukranian.
3. Babaeva AG. [Past, present, and future problems in lymphoid regulation of nonlymphoid cell proliferation]. Biull Eksp Biol Med. 1995 Sep;120(9): 230–4. Russian.
4. Babiychuk VG, Ershova OV, Malysheva GV, et al. Clinical application of rhythmic hypothermia. Problems of Cryobiology. 2002; (1): 85–92.
5. Eve DJ, Ehrhart J, Zesiewicz T, et al. Plasma derived from human umbilical cord blood modulates mitogen-induced proliferation of mononuclear cells isolated from the peripheral blood of ALS patients. Cell Transplant. 2016; 25(5): 963–71.
6. Gavrilenko AV, Voronov DA. [Results of comprehensive management of patients with chronic lower limb ischaemia using gene-engineering technologies of angiogenesis stimulation (part 1)]. Angiology and Vascular Surgery. 2015; 21(3): 7–15. Russian.
7. Gavrilenko AV, Voronov DA. [Results of comprehensive management of patients with chronic lower limb ischaemia using gene-engineering technologies of angiogenesis stimulation (part 2)]. Angiology and Vascular Surgery. 2015; 21 (4): 29–34. Russian.

4. Гавриленко АВ, Воронов ДА. Результаты комплексного лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных технологий стимуляции ангиогенеза. Ч. 1. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015; 21(3): 7–15.
5. Гавриленко АВ, Воронов ДА. Результаты комплексного лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей с использованием генных технологий стимуляции ангиогенеза. Ч. 2. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015; 21 (4): 29–34.
6. Гольцев АН, Юрченко ТН. Плацента: криоконсервирование, клиническое применение. Харьков; 2013. 318 с.
7. Гольцев КА, Волина ВВ, Кожина ОЮ, Останков МВ. Влияние криоконсервированной кордовой крови на структуру иммунокомпетентных и других жизненно важных органов при остром гнойном перитоните. Проблемы криобиологии. 2011; 21(4): 429–43.
8. Гольцев КА, Пархоменко КЮ, Криворучко ІА, Шевченко ОМ, Ажгибесов КА, Бондарович МО, Останков МВ, Гольцев АМ. винахідники; Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України, патентовласник. Спосіб лікування гострого гнійного перитоніту Патент України № 139447, 10.01.2020.
9. Грищенко ВИ, Гольцев АН. Трансплантация продуктов эмбриофетоплацентарного комплекса. От понимания механизмов действия к повышению эффективности применения. Проблемы криобиологии. 2002; (1): 54–84.
10. Грищенко ВИ, Криворучко ИА, Гольцев КА, и др. Коррекция иммунных нарушений путем применения криоконсервированной кордовой крови при развитии острого гнойного перитонита. Медицина сьогодні і завтра. 2011; (3): 53–62.
11. Грищенко ВІ, Прокопюк ОС, Ліпіна ОА. Заготівля, кріоконсервування сироватки і плазми кордової крові та їх клінічне застосування. Методичні рекомендації. Харків; 2000. 11 с.
12. Иванова АА, Антонова АА, Финагеев ДМ, и др. Трофическая язва – проблема современной хирургии. Молодежный научный форум: естественные и медицинские науки. 2017; (5): 93–8.
13. Ищенко ИО, Тынныка ЛН, Ковалев ГА, и др. Влияние криоконсервированной сыворотки кордовой крови на биохимические маркеры деструкции тканей. Експериментальна і клінічна медицина. 2016; (1): 19–25.
14. Ковалев ГА, Высеканцев ИП, Ищенко ИО, и др. Влияние криоконсервированной сыворотки кордовой крови и экстракта плаценты на заживление холодовых ран. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2015; 25 (1): 57–66.
15. Коваль АК, Луценко ЕД, Гриша ИГ, и др. Влияние лиофилизации на сохранность структурно-функциональных характеристик лейкоконцентрата кордовой крови человека. Проблеми кріобіології і кріомедицини. 2019; 29 (4): 333–43.
16. Липина ОВ, Прокопюк ОС, Савченко ЮА. К вопросу о криоконсервировании плазмы кордовой крови. Проблемы криобиологии. 2000; (4): 83–4.
17. Олефиренко АА, Тынныка ЛН, Сандомирский БП. Сочетанное использование криодеструкции и ксеноэкстракта для стимуляции регенерации печени крыс с экспериментальным циррозом. Проблемы криобиологии. 2006; 16(1): 94–107.
18. Попович ЯО. Препарат кріоконсервованої сироватки кордової крові «Кріокорд С» в лікуванні синдрому діабетичної стопи. Проблемы криобиологии. 2005. 15(1): 63–70.
19. Посипенко ОБ, Стельмах ГО, Бакалюк ТГ. Ефективність впливу локальної кріотерапії при м'язових порушеннях. Медсестринство. 2020; (3): 35–7.
20. Размахнин ЕВ, Шангин ВА, Кудрявцева ОГ, Охлопков ДЮ. Возможности вакуум-инстилляционной терапии с использованием димексида и бетадина в лечении гнойных ран. Act biomed scient. 2017, 2 (6): 153–6.
21. Сандомирский БП, Волкова НА. Жизнеспособность кожи при криоконсервировании. Киев: Наукова думка; 1985. 87 с.
8. Goltsev AN, Yurchenko TN, editors. [Placenta: cryopreservation, clinical use: monograph]. Kharkiv: Brovin AV; 2013. 318 p. Russian.
9. Goltsev KA, Parkhomenko KIu, Kryvoruchko IA, Shevchenko OM, Azhgybesov KA, Bondarovych MO, Ostankov MV, Goltsev AM. inventors; Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, assignee. [A method of treating acute purulent peritonitis]. Patent of Ukraine N 139447. 2020 Jan 01. Ukrainian.
10. Goltsev KA, Volina VV, Kozhina OYu, Ostankov MV. Effect of cryopreserved cord blood on structure of immunocompetent and other vital organs at acute pyoperitonitis. Problems of Cryobiology. 2011; 21(4): 429–43.
11. Grischenko VI, Prokopyuk OS. Lipina OV. [Procurement, cryopreservation of serum and plasma of cord blood and their clinical use. Methodical recommendations]. Kharkiv; 2000. 11 p. Ukranian.
12. Grishchenko VI, Goltsev AN. Transplantation of products of embryo-placental complex. From understanding the mechanism of action to improving the effectiveness of the application. J Problems of Cryobiology. 2002; (1): 54–84.
13. Grischenko VI, Krivoruchko IA, Goltsev KA, et al. [Correction of immune impairments by cryopreserved cord blood use during development of acute pyoperitonitis]. Medicine Today and Tomorrow. 2011; (3): 53–62. Russian.
14. Ischenko IO, Tynynyka LN, Kovaliev GA, et al. [Effect of cryopreserved cord blood serum on biochemical markers of destruction of tissues]. Experimental and clinical medicine. 2016; (1): 19–25. Russian.
15. Ivanova AA, Antonova AA, Fynageev DM, et al. [Trophic ulcer is a problem of modern surgery]. Youth Scientific Forum: Natural and Medical Sciences. 2017; (5): 93–8. Russian.
16. Khiao IM, Wallmeyer L, Hedtrich S, et al. The effect of endothelialization on the epidermal differentiation in human three-dimensional skin constructs - a morphological study. Clin Hemorheol Microcirc. 2015;61(2):157–74.
17. Koval AK, Lutsenko ED, Grisha IG, et al. Impact of lyophilisation on integrity of structural and functional characteristics of human cord blood leukoconcentrate. Probl Cryobiol Cryomed. 2019; 29 (4): 333–43.
18. Kovalev GA, Vysekantsev IP, Ischenko IO, et al. Effect of cryopreserved cord blood serum and placental extract on cold-wound healing. Probl. Cryobiol. Cryomed. 2015; 25(1): 57–66.
19. Lipina OV, Prokopyuk OS, Savchenko YuA. To the question about cord blood plasm cryopreservation. Problems of Cryobiology. 2000; (4): 83–4.
20. Olefirenko AA, Tynynyka LN, Sandomirsky BP. Combined usage of cryodestruction and xenoextract to stimulate liver regeneration in rats with experimental cirrhosis. Problems of Cryobiology. 2006; 16(1): 94–107.
21. Patel K, Bakshi N, Freehill MT, Awan TM. Whole-body cryotherapy in sports medicine. Curr Sports Med Rep. 2019; 18(4): 136–40.
22. Popovych YaO. Cryopreserved cord blood serum preparation Cryocord-C in treatment of diabetic foot syndrome. Problems of Cryobiology. 2005. 15(1): 63–70.
23. Posypenko OB, Stelmakh GO, Bakaluk TG. [Effectiveness of local cryotherapy in treatment of musculoskeletal disorders]. Nursing. 2020; (3): 35–7.Ukranian.
24. Razmakhnin EV, Shangin VA, Kudryavtseva OG, Okhlopkov DY. [Possibilities of vacuum-instillation therapy with dimexidum and betadine in the treatment of purulent wounds]. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2017;2(6): 153–6. Russian.
25. Sandomirsky BP, Volkova NA. [Skin viability during cryopreservation]. Kyiv: Naukova Dumka; 1985. 87 p. Russian.
26. Siqueira AF, Vieira A, Ramos GV, et al. Multiple cryotherapy applications attenuate oxidative stress following skeletal muscle injury. Redox Rep. 2017; 22(6): 323–9.

22. Abdel-Meguid AM, Weshahy AH, Sayed DS, et al. Intralesional vs. contact cryosurgery in treatment of keloids: a clinical and immunohistochemical study. Int J Dermatol. 2015; 54(4): 468–75.
23. Eve DJ, Ehrhart J, Zesiewicz T, et al. Plasma derived from human umbilical cord blood modulates mitogen-induced proliferation of mononuclear cells isolated from the peripheral blood of ALS patients. Cell Transplant. 2016; 25(5): 963–71.
24. Khiao IM, Wallmeyer L, Hedtrich S, et al. The effect of endothelialization on the epidermal differentiation in human three-dimensional skin constructs – a morphological study. Clin Hemorheol Microcirc. 2015; 61(2): 157–74.
25. Patel K, Bakshi N, Freehill MT, Awan TM. Whole-body cryotherapy in sports medicine. Curr Sports Med Rep. 2019; 18(4): 136–40.
26. Siqueira AF, Vieira A, Ramos GV, et al. Multiple cryotherapy applications attenuate oxidative stress following skeletal muscle injury. Redox Rep. 2017; 22(6): 323–9.
27. Skrzep-Poloczek B, Romuk E, Wisnowiska B, et al. Effect of whole-body cryotherapy on antioxidant systems in experimental rat model. Oxid Med Cell Longev. [Internet]. 2017 Jun 27 [cited 2021 February 12]; 2017;2017:8158702. Available from: https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/8158702/
28. Sugasawa T, Tome Y, Takeuchi Y, et al. Influence of intermittent cold stimulations on creb and its targeting genes in muscle: investigations into molecular mechanisms of local cryotherapy. Int J Mol Sci. [Internet]. 2020 Jun 28 [cited 2021 February 12]; 21(13):4588. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/13/4588.
29. Tettelbach W, Cazzell S, Sigal F, et al. A multicentre prospective randomised controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (EpiCord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers. Int Wound J. 2019; 16(1): 122–30.
30. Vlasov OO, Ishchenko IO, Kovalov GA, et al. Wound repair with cryopreserved cord blood serum treatment In: Proceedings of the Central European Conference on regenerative medicine, 2015, March 14-15, Bydgoszcz, Poland. Bydgoszcz; 2015, p. 50–1.
31. Zembron-Lacny A, Morawin B, Wawrzyniak-Gramacka E, et al. Multiple cryotherapy attenuates oxi-inflammatory response following skeletal muscle injury. Int J Environ Res Public Health. [Internet]. 2020 Oct 27 [cited 2021 February 12]; 17(21): 7855. Available from: https://www.mdpi.com/1660-4601/17/21/7855.
32. Zouboulis CC, Wild T, Zouboulis VA, Har-Shai Y. Intralesional cryosurgery of keloids: required treatment hold time. Br J Dermatol. 2021; 184(1): 173–5.

27. Skrzep-Poloczek B, Romuk E, Wisnowiska B, et al. Effect of whole-body cryotherapy on antioxidant systems in experimental rat model. Oxid Med Cell Longev. [Internet]. 2017 Jun 27 [cited 2021 February 12]; 2017;2017:8158702. Available from: https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/8158702/
28. Sugasawa T, Tome Y, Takeuchi Y, et al. Influence of intermittent cold stimulations on CREB and its targeting genes in muscle: investigations into molecular mechanisms of local cryotherapy. Int J Mol Sci. [Internet]. 2020 Jun 28 [cited 2021 February 12]; 21(13): 4588. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/13/4588
29. Tettelbach W, Cazzell S, Sigal F, et al. A multicentre prospective randomised controlled comparative parallel study of dehydrated human umbilical cord (EpiCord) allograft for the treatment of diabetic foot ulcers. Int Wound J. 2019; 16(1): 122–30.
30. Vlasov OO, Ishchenko IO, Kovalov GA, et al. Wound repair with cryopreserved cord blood serum treatment In: Proceedings of the Central European Conference on regenerative medicine, 2015. March 14-15 Bydgoszcz, Poland. Bydgoszcz; 2015, p. 50–1.
31. Zembron-Lacny A, Morawin B, Wawrzyniak-Gramacka E, et al. Multiple cryotherapy attenuates oxi-inflammatory response following skeletal muscle injury. Int J Environ Res Public Health. [Internet]. 2020 Oct 27 [cited 2021 February 12]; 17(21): 7855. Available from: https://www.mdpi.com/1660-4601/17/21/7855.
32. Zouboulis CC, Wild T, Zouboulis VA, Har-Shai Y. Intralesional cryosurgery of keloids: required treatment hold time. Br J Dermatol. 2021; 184(1):173–5.