УДК 615. 832. 9

Аникина Л. В.

КРИОМЕДИЦИНА: ПЛЮСЫ И МИНУСЫ. ЧАСТЬ 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ СИСТЕМЫ «ОХЛАЖДЕНИЕ - ЗАМОРАЖИВАНИЕ – ОТТАИВАНИЕ»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме. *В данной части обзора представлены сведения об известных в настоящее время механизмах влияния на ткани человека холодовых факторов в зависимости от величины охлаждаемой поверхности тела, от уровня снижения температуры.*
Ключевые слова. *Холодовые факторы, влияние на функционирование молекул, клеток, тканей, органов.*

Anikina L.V.

KRIOMEDICINE, ITS PROS AND CONS. PART 2: CHARACTERIZATION OF THE PHYSIOLOGICAL AND PATHOGENIC MECHANISMS OF THE «COOLING – FREEZING – MELTING» SYSTEM

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

Summary. *In this part of the survey provides information on currently known mechanisms of influence on human tissue factor of cold, depending on the level of decrease in temperature, as well as lists of sources, indications and contraindications for their use.*
Key words.*Cold factors, the impact on the functioning of molecules, cells, tissues and organs.*

В данной части обзора сделана попытка представить сведения об известных и возможных эффектах влияния различных хладоисточников на организм в зависимости от степени снижения температуры, величины поверхности тела, подвергающейся воздействию этого фактора.

Этапы истории развития криолечения.

Целебные свойства холода эмпирически использовали на протяжении многих веков для терапии различных болезней, закаливания, обезболивания [1, 2, 3, 4, 5, 6]. В древней Руси было принято после горячей бани окунаться в ледяную купель или растираться снегом [3].

Существуют доказательства того, что холод применялся в Древней Греции еще за 3500 лет до новой эры при лечении инфицированных ран. Древние египтяне, а позднее и Гиппократ, и Гален, и Цельс, и Авиценна знали о болеутоляющих и противовоспалительных свойствах данного фактора, поэтому использовали его в терапии переломов, ран, септических повреждений [3,6]. В Европе же в средние века к этой традиции относились как к чудачеству и лишь в конце XIX столетия стали бродить босиком по мокрой траве, холодной воде, свежему снегу с целью восстановления здоровья и закаливания, что сохранилось и до настоящего времени (после операций, родов, при лихорадочных состояниях, при травмах всегда назначают компрессы со льдом) [3, 7, 8].

Первое научное обоснование положительного действия низких температур привел во второй половине XIX века английский ученый J.Arnott, отметив снижение болевой симптоматики, уменьшение частоты и интенсивности кровотечений [9]. C.White из Нью-Йорка с 1899 года пропагандировал использование охлажденного жидкого воздуха при лечении большого числа заболеваний, включая красную волчанку, опоясывающий лишай, бородавки, карбункулы, варикозные язвы нижних конечностей и др. [3, 6]. С начала двадцатого столетия на основе замораживания CO_2 стали разрабатываться хладоустановки, применяемые и в настоящее время в хирургии злокачественных опухолей. IrvinS.Cooper и A.S.Lee создали криохирургический зонд с вакуумной термоизоляцией для лечения паркинсонизма. Позднее в

1960-х годах появились приборы для криоблации рака простаты, почки [3, 9]. Хотя, родоначальником современной криотерапии считают Тосимо Ямаучи, который в 1986 году использовал криоагент с температурой ниже 100 ^{0}С [8].

Как отмечено выше, в России издавна применялись низкотемпературные методы воздействия, но без каких-либо научных обоснований. И только с начала двадцатого столетия появились экспериментальные исследования, посвященные влиянию этого фактора на функциональное состояние ЦНС [3, 9]. Недоступность хладоустановок для большинства практикующих врачей ограничивала криотерапию единичными наблюдениями, но создание мощной технической базы для изучения физических явлений при сверхнизких температурах под руководством академика П.Л. Капицы способствовало возникновению благоприятных условий для стремительного броска в практическом применении и научном обосновании криомедицины, что сохраняется и в настоящее время [1, 3, 8].

В последние годы растет число иностранных и российских исследователей, модифицирующих старые и создающих новые криотехнологии, которые расширяют возможности традиционных методов лечения, а в некоторых случаях даже их превосходят [1, 3, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

Природа факторов, ответственных за различия в развитии холодовых изменений в биологической среде.

Низкотемпературные факторы обладают широким спектром биологического влияния от криоконсервации до криодеструкции [6, 11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. Характер изменений в тканях зависит от степени их охлаждения: если действуют умеренно низкие температуры, то не происходит существенных (необратимых) сдвигов. Если же охлаждение продолжается вплоть до замораживания, внутриклеточная структура разрушается без возможности последующего восстановления после оттаивания. Отсюда описание реакций, развившихся в биологической среде, объединяют в «действие системы «охлаждение – замораживание - оттаивание» [1, 15, 22, 23].

В основе хирургических вмешательств обычно лежит разрушение патологически измененных тканей путем их замораживания, если общепринятая хирургия малоэффективна, провоцирует значительный риск осложнений или требуется избежать нежелательных косметических последствий [1, 9, 19, 20, 24].

Терапевты же достигают положительных результатов действием умеренного холода, который вызывает стрессовую реакцию в системе терморегуляции (выделение биологически активных веществ, интенсификацию периферийного кровотока, анальгезирующий, спазмолитический, репарационный, противовоспалительный эффекты) [2, 8, 10, 12, 25, 26, 27, 28].

Отсюда рассмотрение механизмов криолечения должно включать их связи со степенью снижения температуры, площадью воздействия (локальная или общая криотерапия) на здоровую или пораженную ткань, и главное – определяться уровнем (клеточным, тканевым, организма в целом) исследования.

Действие низких температур на внутрицеллюлярные процессы.

Единичные работы, освещающие изменения, происходящие в клетке при холодовом воздействии на молекулярном уровне, не позволяют представить их полную картину. Опираясь на законы химии и физики, попытаемся наметить канву происходящих сдвигов в целлюлярном метаболизме.

Жизнедеятельность клетки представляет из себя комплекс многочисленных реакций, скорость которых определяется колебаниями величин соответствующих субстратов, энзимов и наличием регуляторов их активности (катионов, анионов, витаминов и других биологически активных веществ [25, 29]. Причем немаловажную роль при этом играет уровень внутри- и внеклеточной температуры [29]. Даже небольшое снижение последней замедляет броуновское движение взвешенных в цитоплазме частиц, что уменьшает число эффективных столкновений субстратов и ферментов, тем самым сказывается на скорости протекания биохимических реакций. Особенно чувствительными к этому являются биоэнергетические процессы в митохондриях, служащих электростанциями клетки [29]. Эффективность же топлива зави-

сит от наличия кислорода [29]. Нормоксия обеспечивает сгорание веществ до CO_2 и H_2O с полным выделением заложенной в них энергии.

После ее кумуляции в митохондриях в АТФ энергия последней используется в виде химической (для преодоления веществами мембран, для реакций синтеза), электрической (обеспечивая нервную проводимость), механической (сократительные процессы) [29]. Одновременно сокислительнымфосфорилированием АТФ происходит высвобождение тепла, которое идет на поддержание постоянной температуры тела. Нормальные взаимоотношения между температурой внешней и внутренней среды многоклеточного организма поддерживаются уровнем теплоотдачи, осуществляющейся с помощью капиллярных сетей [4].

Отсюда, при криовоздействии первой защитной реакцией служит сужение капилляров, обеспечивающих кровоснабжение ткани и ответственных за выраженность теплопотерь [1, 4, 13]. Возникающая вазоконстрикция вызывает развитие внутриклеточной гипоксии и снижает доставку в клетки различных субстратов, в первую очередь – глюкозы [1, 7, 8, 29]. Мало того распад депонированных глюкозы (в виде гликогена) и глицерина из нейтральных жиров останавливается на стадии образования недоокисленных продуктов, а высшие жирные кислоты преобразуются в свободные радикалы – химически активные структуры, резко вмешивающиеся в различные процессы, провоцируя так называемый окислительный стресс [7, 9, 17, 19, 23, 30].

Наблюдающиеся в начале хладовоздействия нарушения целлюлярного гомеостаза служат афферентным сигналом для попыток урегулировать функционирование клетки. Ответная защитная реакция обеспечивается различными биологически активными веществами (нейротрансмиттерами, электролитами), доставляемыми в очаг охлаждения из других органов [5, 25, 30]. Эти соединения противодействуют усилению потерь тепла, способствуя дилатации артериол и капилляров, что ускоряет поступление глюкозы и O_2 в клетки с последующим усилением теплообразования, стимуляцией генеза макроэргов, ответственных за обеспечение анаболических процессов, за активный транспорт веществ через мембраны [5, 25, 29, 30].

Позднее восстановление парциального давления O_2 отрицательно сказывается на интенсивности ПОЛ, способствуя антиоксидантному эффекту [23, 30]. Первоначальное обеднение клеток липидами из-за их усиленного распада в более поздние сроки нивелируется за счет ускорения синтеза холестерина, триацилглицеридов, фосфолипидов, что нормализует структуры мембран в период последействия холода, когда перестраивается общий метаболизм в сторону анаболической фазы [13].

Логично, что спектр возможных сдвигов в клетке под действием гипотермии во многом будет определяться особенностями ее функционирования, характером метаболических процессов. Отсюда, довольно много сообщений, в которых описаны физиологические и патологические эффекты, развивающиеся в различных тканях и органах в зависимости от степени падения температуры, масштаба (локального или общего) воздействия охлаждения, анатомофизиологических особенностей целостного организма [12, 16, 25, 29, 30, 31].

Последствия локальной криотерапии в зависимости от степени охлаждения.

В принципе, любая технология криолечения – это нервно-рефлекторное действие, реализуемое через систему взаимосвязанных звеньев:

а) рефлекторное, включающее афферентные сигналы, воспринимающий центр и эфферентные сигналы;
б) гуморально-гормональное - гуморальные агенты и нейрогормоны, продуцируемые эндокринными железами и нейронами;
в) биохимические и биофизические процессы, протекающие на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях [8, 29, 30, 32].

При локальной криотерапии предполагается физиотерапевтическое воздействие на конкретный пораженный участок тела для отведения от него тепла различными хладоагентами, обеспечения местного эффекта без активных внутренних реакций всего организма [1, 10, 22, 25, 32]. Снижение выраженности патологического процесса: травмы, воспаления,

ожога, новообразования – достигается помещением всех очагов, кроме последнего, в гипотермическую среду. На опухоль обычно действуют очень низкими температурами, вызывая деструкцию ткани. Но во всех без исключения случаях стремятся снять отек, уменьшить воспаление, ликвидировать мышечный спазм, обезболить, способствовать гемостазу, нормализовать метаболические процессы [1, 4, 8, 18, 29, 33, 34].

Немногочисленные исследователи не всегда единодушны в объяснении механизмов развития благоприятных эффектов. Для их обоснования предварительно кратко остановимся на картине развития ран, травм, ожогов [1, 35]. В ней выделяют следующие стадии: альтерации и воспаления, пролиферации грануляционной ткани и ремоделирования [1, 26]. На первых фазах начинают активироваться сенсорные механизмы (Toll-подобные и цитозольные рецепторы), вызывающие воспалительный ответ, что возбуждает клеточные врожденные иммунные эффекторы, стимулирует клетки местной паренхимы и фагоциты, которые индуцируют синтез провоспалительных цитокинов [фактора некроза опухолей 2 (TNF2), интерлейкинов (IL1, IL6, IL8,) и др.] [26, 29, 35, 36, 37], привлекающих еще больше клеток - эффекторов к месту повреждения, после чего происходит активация антигенпродуцирующих клеток в периферической крови [22, 35, 38]. В зависимости от условий среды в разной степени растет продукция антивоспалительных цитокинов (IL10, IL4, трансформирующего фактора роста β и др.) [26, 29, 36, 37].

Когда же очаг поражения подвергается гипотермии, наблюдается угнетение продукции провоспалительных цитокинов и усиливается биосинтез их антагонистов [8, 29, 39]. Особая роль в этой системе принадлежит интерферонам, защищающим организм от проникновения чужеродной генетической информации, а также обладающим высоким антивирусным эффектом [22, 26, 38], способствующим улучшению течения последующих фаз реорганизации внеклеточного матрикса в момент ранозаживления [26], а главное – эти вещества служат мощными иммуномодуляторами [1, 38].

Вначале умеренное охлаждение воспаленных тканей уменьшает их гиперемию и отечность за счет стимуляции спазма стенок артериол, вызванного усиленной секрецией катехоламинов, а также вследствие повышения транспортной функции лимфатической системы (усиливается сократительная активность лимфатических сосудов, увеличивается эффективность экстралимфатических факторов лимфокинеза, возбуждается коллатеральный лимфоотток) [1, 25, 28, 30, 34, 35]. В условиях гипотермии активируются NO–синтазы, отвечающие за образование оксида азота - важнейшего газотрансмиттера физиологических и патофизиологических процессов, служащего эндотелиальным фактором релаксации, вазодилататором, усиливающим кровоток (реактивная гипертермия) [4, 29, 40]. Кроме того, данный радикал обладает антитромбогенными свойствами, ингибирует патологический рост сосудов [29, 40].

Повреждения поверхностных тканей (рана, травма, ожоговый струп и т.д.), а также поражения опорно-двигательного аппарата (вертеброгенные, суставные, миофасциальные) сопровождаются болью [5, 10, 12, 18, 21, 27, 31, 33, 34, 35, 41, 42]; одним из ее основных компонентов является ноцицепция, индуцируемая при раздражении специализированных рецепторов, содержащихся в окончанияхAδ- и С-волокон, и передающая сигналы в задний рог спинного мозга, ответом чего служит возникновение боли [16, 18, 33, 34, 35]. Последняя – самая распространенная причина обращения человека к врачу: она уменьшает работоспособность, ухудшает эмоциональное состояние, приводит к депрессии, снижает качество жизни [5, 13, 16]; часто не поддается обычному медикаментозному лечению и требует вмешательства физиотерапевтов [8, 12, 28, 33]. Механизм благоприятного болеутоляющего действия холода не достаточно изучен, но некоторые исследователи считают, что снижение температуры влияет на скорость нервной проводимости и может увеличивать порог болевой чувствительности и переносимость боли [4, 16, 25, 28, 33, 41].

М.В. Аралова, А.А. Глухов [1], И.А. Буренина [2] так объясняют механизм локального воздействия холода: вначале оно возбуждает кожные рецепторы, далее при длительной гипотермии происходит их торможение. Эти процессы обусловливают субъективные ощущения: в первый момент – чувство холода, затем жжение и покалывание, боль, которая сменяется

анестезией и аналгезией. В результате «блокирования» болевых рецепторов кожи и аксон-рефлексов, нормализации возбудимости нейронов спинного мозга разрывается порочный круг «боль - мышечный спазм – боль» [1, 2].

Как отмечено выше, действие гипотермии снижает интенсивность метаболизма, поэтому в пораженных тканях лимитируется потребление O_2, глюкозы, предупреждается накопление слабых кислот с риском развития ацидоза [1, 29], благоприятно сказывается на запасах АТФ и процессе поддержания нормальных трансмембранных градиентов для ионов и нейротрансмиттеров, в первую очередь Ca^{++}, ɣ-аминомасляной кислоты, глутамина [29, 30]. Кроме того восстанавливается концентрация плазменных белков, влияющих на уровень онкотического давления, служащего причиной возникновения отека [1, 4, 8, 28, 29]. Таковы в целом известные механизмы влияния локальной умеренной гипотермии.

Что же касается действия сверхнизких температур при криодеструкции, то в этих условиях провоцируется образование вне- и внутриклеточных (в цитозоле, митохондриях, ядрах, лизосомах) кристаллов льда, что сопровождается резким подъемом осмотического давления, дегидратацией биополимеров, нарушением целостности мембран, выходом молекул воды в экстрацеллюлярное пространство [2, 6, 7, 9, 10, 22, 23, 28, 32, 37]. Изменяющийся при этом количественный спектр электролитов провоцирует сдвиг pH среды, способствует денатурации сложных белковых комплексов, сказывается на скорости ПОЛ, что возбуждает явления окислительного стресса, приводящего к грубому повреждению с развитием ишемии и некроза [7, 8, 9, 17, 19, 21, 23, 24, 42].

Решающее влияние в цикле заморозки и оттаивания («freeze – thawcycle») имеет скорость этих процессов [1, 5, 7, 9, 11, 15, 22, 23, 42]. В момент криовоздействия ярко белый цвет тканей указывает на расположение границы зоны замораживания, которая постепенно увеличивается во все стороны от края криоаппликатора [11, 17]. Макроскопические изменения, следующие за криодеструкцией, идентичны при любой локализации очага: непосредственно после оттаивания отмечается умеренная гиперемия, сменяющаяся выраженной отечностью [1]. Возникающий некроз через 3-4 суток начинает отторгаться, через месяц замещается грануляционной тканью [1]. Микроскопически регистрируются кровоизлияния, диссоциация клеток, коагуляционный некроз с отторжением девитализированных масс, активизацией деятельности фибробластов, лейкоцитарной инфильтрацией, обусловливающей асептичность процесса [7]. Наконец, образуется нежный рубец, богатый эластической соединительной тканью [1, 15, 26, 37]. Таково действие локальнойкриодеструкции, особенно эффективное в лечении папиллом, опухолей [6, 9, 11, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 37].

Таким образом, эффекты воздействия местной криотерапии используются как в виде самостоятельного метода (криоаблация новообразований), так и служат в качестве дополнения к другим вариантам лечения различных заболеваний.

Картина реакций целостного организма при общей криотерапии.

Общая криотерапия (ОКТ) – кратковременное охлаждение всей поверхности тела пациента ламинарным потоком воздуха от – 60 до – 120^0С [1, 8]. Каких-либо кардинальных различий в синдромно-патогенетическом профиле локальной и общей воздушной криотерапии практически не обнаружено. Все физиологические сдвиги, возникающие в организме под влиянием местного холодового воздействия (снижение температуры кожи, замедление метаболизма, торможение воспаления, уменьшение боли, снятие отека, нормализация лимфооттока, замедление рефлексов, улучшение двигательных функций, периодическое сужение и расширение сосудов, реактивная гиперемия кожи, повышение/снижение мышечного тонуса) еще ярче проявляются после процедуры общей криотерапии [5, 7, 8, 12, 13, 33]. Кроме того исследования показали, что кратковременное воздействие умеренно низких температур на тело человека в целом активизирует все адаптационные ресурсы организма: терморегуляцию, иммунную, эндокринную и нейрогуморальную системы, поэтому используется не только для терапии и профилактики различных заболеваний, но и с целью повышения выносливости спортсменов [2, 7, 13, 29, 39].

У здоровых лиц с помощью охлаждения достигается общеукрепляющий (закаливающий) эффект. У них растет уровень функционирования основных регуляторных, адаптационно-приспособительных систем. Развиваются похожие на вышеописанные фазовые изменения деятельности периферических сосудов: сначала возникает спазм мелких артерий, артериол, прекапиллярных сфинктеров; замедляется скорость кровотока, растет вязкость крови. Данное явление обусловлено попыткой предотвратить проникновение холодового фактора через кожу и подкожножировую клетчатку в более глубоко расположенные внутренние органы. Через несколько минут (15-20) следует вторая защитная фаза сосудистой реакции в виде выраженной дилатации периферических сосудов, что обеспечивает гиперемию (около 1-3 часов), усиленную теплопродукцию за счет компенсаторного увеличения кровотока, легочной вентиляции, способствуя росту оксигенации тканей, нормализации энергетического и пластического обеспечения клеточных процессов, препятствуя ишемии и нарушению их питания [1, 7, 8, 13, 29].

В этих условиях особая роль принадлежит активации регуляторных систем. Холодовые рецепторы кожи посылают сигнал об экстремальном воздействии в центральные структуры гипоталамо-гипофизарного комплекса с последующим регуляторным ответом: интенсификацией секреции ТТГ, АКТГ, последний усиливает выброс глюкокортикоидов [8, 13]. Изменяется деятельность высших вегетативных центров, лимбических участков мозга, что усиливает выделение катехоламинов, эндорфинов, которые облегчают адаптацию организма к меняющейся среде, регулируют психические функции и координируют основные процессы поддержания гомеостаза [1, 7, 8, 13].

Сходные ответные реакции регистрируются и у больных пациентов: под действием ОКТ у них стимулируется работа аппарата кровообращения, снижается гемодинамическая нагрузка на миокард, усиливается венозный лимфоотток [39]; активируется противосвертывающая система при неизменном уровне коагулянтов крови, растет концентрация эндогенного гепарина, повышается фибринолитическая активность, что улучшает реологические свойства крови и скорость кровотока [30]. В обеспечении последнего явления участвует ритмичная смена вазоконстрикции и вазодилатации сосудистых сплетений [13]. Что касается частоты сердечных сокращений, величин артериального давления, то если холодовому воздействию подвергается здоровый человек, наблюдается незначительный рост исследуемых показателей [1, 7, 39], у лиц же, страдающих метаболическим синдромом и ожирением, в этих условиях значения АД нормализуются [13].

Ответная реакция дыхательной системы тоже имеет фазовый характер: в первый момент происходит задержка дыхания, затем оно учащается и, наконец, углубляется. Показатели оксигенации крови при этом улучшаются (увеличивается pO_2 и уменьшается pCO_2) [1, 8].

Особенно рельефно после действия хладоагента проявляет себя тесная взаимосвязь между нейрогуморальной системой и опорно-мышечным аппаратом [1, 12, 13]. После фазовых изменений (вначале возбуждение, затем угнетение вплоть до паралича) периферических рецепторов нейронов спинного мозга и активацией эндорфинных систем торможения прерывается порочный круг «боль – мышечный спазм – боль» [2].

Значительно повышается болевой порог в околосуставной ткани, растет сила сжатия кистей, увеличивается мощность движения суставов [1, 8, 12, 42]. Воздействие холода позволяет как снять мышечный спазм, так и усилить мышечный тонус, способствует возрастанию силы и выносливости мускулатуры, что объясняют более выраженным торможением γ-мотонейронной функции [1, 4, 8, 12], а также восстановлением степени сопряжения биологического окисления с окислительным фосфорилированием в митохондриях миоцитов и липоцитов [29]. Влияние на нервно-мышечный аппарат считают одним из основных звеньев в механизме лечебного эффекта ОКТ [2, 12, 39].

Несмотря на описанные преимущества, рутинное использование общей гипотермии ограничено относительно широким спектром (хотя и редко наблюдающихся) побочных эффектов, среди которых следует выделить:

1. Гиповолемию, обусловленную стимуляцией «холодового диуреза».

2. Электролитные нарушения: в сыворотке крови падают величины катионов калия, магния, кальция и фосфатов за счет внутриклеточного деионирования и потери их с мочой.
3. Гипокоагуляцию как результат дисфункции тромбоцитов, активации системы фибринолиза.
4. Дрожь, изредка возникающую у плохо седатированных пациентов.
5. Гипергликемию из-за развития транзиторной инсулинорезистентности или снижения его секреции.
6. Метаболический алкалоз, являющийся следствием угнетения общего метаболизма, снижения потребления O_2, замедления диссоциации слабых кислот, приводящим к падению парциального давления CO_2.
7. Нарушение функции почек из-за гиповолемии, гипотонии, электролитных расстройств, периферической вазоконстрикции, а главное – из-за системной гипоперфузии [1, 29, 32].

Сравнительная оценка плюсов и минусов различных видов криолечения позволяет рассматривать это направление медицины как разумную альтернативу существующим хирургическим и лекарственным методам. Для подтверждения данного вывода использованы сведения из литературных источников, которые будут освещены в последующих частях обзора.

Литература:

1. *Аралова М.В., Глухов А.А.* Общая и местная криотерапия в комплексном лечении ран. Вестн. новых мед.технологий. 2015. 22 (2). 111-115.
2. *Буренина И.А.* Современные методики криотерапии в клинической практике. Вестн. соврем.клин. медицины. 2014. 7. 57-61.
3. *Кубышкин В.А., Ионкин Д.А., Кунгурцев С.В., Чжао А.В.* История криохирургии. Хирургия. 2015. 5. 62-74.
4. *Мартинес Даниел А.* Криотерапия (обзор литературы). Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2013. 3 (111). 45-48.
5. *Bissoyi A., MacAuley D.C., McDonoygh, Bleakley C.* Targeting cryopreservation – unduced cell death: a review. Biopreserv. Biobank. 2014. 12. 23-24.
6. *Xu K., Korpan N.N., Nin L.* History of Cryosurgery. Modern cryosurgery for cancer. World Scientific. 2012. 3. 27-33.
7. *Аверьянов М.Ю., Слонимский В.В.* Перспективы криотехнологий в амбулатороной хирургической практике. Вятск. мед.вестн. 2012. 3. 24-28.
8. *Гольцев А.Н., Панченко О.А., Баранов А.Ю., Кутько И.И.* Криотерапия: инновационные подходы в медицине. Новости медицины и фармации в Украине. 2014. 7-8 (499-500). 10-12.
9. *Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Еникеев Д.В., Чиненов Д.В., ЛумповИ.С., Воробьев А.А.* Криоаблация в урологии. Урология. 2014. 6. 108-112. doi: 10. 17116 / hirurgia 2015562-74.
10. *Орлова Е.В., Каратеев Д.Е., Кочетков А.В., Денисов Л.Н.* Аппаратные методы исследования функционального статуса в оценке эффективности реабилитационных программ у больных ранним ревматоидным артритом. Доктор. Ру. RehabilitationRobotics. 2014. 3 (101). 26-32.
11. *Давыдов А.И., Оруджова Э.А.* Клиническая оценка деструктивных методов лечения цервикальной интерэпителиальной неоплазии. Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. 13 (6). 65-69.
12. *Куликов А.Г., Табиев В.И., Рассулова М.М.* Мышечные нарушения при анкилозирующем спондилите и их коррекция с помощью общей криотерапии. Вопр. курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2015. 4. 18-24.
13. *Шуппо О.* Общая криотерапия с применением криокапсулы ICEQUEEN в медицинской реабилитации больных с метаболическим синдромом и ожирением. Врач. 2015. 12. 35-38.
14. *Langenhuijsen J.F., Broers E.M.P., Verqunst H.* Cryosurgery for prostate cancer: an undate on clinical results of modern cryotecnology. Eur. Urology. 2009. 55 (1). 1-260.

15. *Ahmed SamidEdriss,Smrcka V.* Therapy of keloid and hypertrophic scars: a review. Eur. J. Plastic Surgery. 2011. 34 (6). 425-436.
16. *Swieboda P., Filip R., Pristupa A., Drosd M.* Assesment of pain types mechanism and treatment. Ann. Agric. Environ. Med. 2013. Spec. 1. 2-7.
17. *Packer D.L., Maiwand M.O., Asimakopoulos G., Sewell P.E.*Cryoballoon ablation of pulmonary vens for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pilotal trial. Americ. Coll. Cardiol. 2013. 61(16). 1713 – 1723.
18. *Maxwell C.J., Dalby D.M., Stater M.* The prevalence and management of current daily pain among older home care clients. Pain. 2008. 138 (1). 208-216.
19. *Schmidt G.D., Atwell T.D., Calistorm M.R., Sewell P.E.* Percutaneous cryoablation of renal masses >ot = 3 cm: efficancy and safity in treatment of 108 patients. J. Endourology. 2010. 24 (8). 1255-1262.
20. *Klatte T., Mauermann J., Heinz-Peer G., Stater M., Dosman J.* Perioperative, oncologic, and functional ontcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. J. Endourology. 2011. 25 (6). 991-997.
21. *Sahadevan K., Dominquez-Escrig J. L., Mehrotra P.* Results of laparoscopic cryoablation in the treatment of small renal masses. Indian. J. Urology. 2011. 27 (2). 185-189.
22. *Рахматуллина М.Р., Семененко А.В.* Сравнительный анализ методов диагностики и терапии клинических проявлений папилломовирусной инфекции. Вестн. дерматологии и венерологии. 2015. 1. 46-53.
23. *Савицкая М.А., Онищенко Г.Е.*Апоптоз при криоконсервацииэукариотических клеток. Биохимия. 2016. 81 (5). 602-611.
24. *Васильев С.А., Песня-Прасолов С.Б., Крылов В.В., Зуев А.А., Павлов В.Н., Вяткин А.А.* Криодеструкция в нейрохирургии. Хирургия. 2013. 2. 105-108.
25. *Айрапетова Н.С., Рассулова Т.А., Антонович И.В., Стяжкина Е.М., Ксенофонтова И.В., Никода Н.В., Деревнина Н.А.* Обоснование комплексного применения криомассажа и сильвинитовойспелеотерапии в реабилитации больных бронхиальной астмой. Вопр. курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2011. 5. 12-17.
26. *Снарская Е.С., Вишневская О.А., Острецова М.А.* Рациональная терапия угревой болезни и профилактика симптомокомплексапостакне. Рус.журн. кожн. и венер. болезней. 2016. 19 (2). 108-109.
27. *Хитров Н.А., Цурко В.В.*Дорсопатия: о многоликости проблемы и целенаправленной тактике лечения. Клинич. геронтология. 2015. 21 (5-6). 40-45.
28. *Шлыкова Е.И., Прикула В.Ф., Рабинович О.А.* Изучение эффективности методов обезболивания при комплексном лечении больных с хроническим генерализованным пародонтитом. Вопр. курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2015. 2. 32-36.
29. *Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Тихонов Н.С.* Терапевтическая гипотермия: возможности и перспективы. Клинич. медицина. 2014. 9. 9-16.
30. *Филимонов Р.М., Стяжкина Е.М., Филимонов Т.Р., Сусляк Л.В., Мусаева О.М.* Криотерапия в реабилитации больных после холецистэктомии. Физиотерапевт. 2015. 1. 44-50.
31. *Mantyh P.W.* The neurobiology of skeletal pain. Eur. J. Neirosci. 2014. Feb. 39 (3). 508-519. doi:10.1111/lin.12462.
32. *James M.L., Andersen N.D., Swaminathan M.* Predictors of electrocerebral inactivity with deep hypothermia. J.Thorac. cardiovasc. Surgery. 2014. 147. 1002-1007.
33. *Самойлова Н.В., Загорулько О.И., Гнездилов А.В., Медведева Л.А.* Возможности лечения и реабилитации пациентов с болевым синдромом в многопрофильной хирургической клинике. Хирургия. 2013. 3. 75-78.
34. *Althevus A., Hinrichs-Rocker A., Chapman R., Arranz Becker O.* Development of risk index for the prediction of chronic post-surgery pain. Europ. J. Pain. 2012. 16. 901-910.
35. *Каратеев А.Е., Каратеев Д.Е., Давыдов О.С.* Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты. Научно-практическая ревматология. 2016. 54 (6). 693-704. doi: http: // dx. doi. org/ 10.14412/ 1995-4484-2016-693-704.

36. *Воронин М.С., Шилкина Н.П., Виноградов А.А., Бутусова С.В.*Интерлейкины 4, 6, 8 в патогенезе ревматоидного артрита и его осложнений. Цитокины и воспаление. 2014. 13(1). 5-10.
37. *Стеблюк А.Н., Колесникова Н.В., Гюнтер В.Э.* Уровень локальной продукции цитокинов при экспериментальной деструкции цилиарного тела криоаппликатором из никелида титана. Цитокины и воспаление. 2014. 13 (1). 63-66.
38. *Рахматуллина М.Р.* Новые возможности комплексной терапии аногенитальнойпапилломатозной вирусной инфекции. Вестн. дерматологииивенерологии. 2012. 4. 105-110.
39. *Дроздов К.В., Суховей Ю.Г., Унгер И.Г., Береснева Л.А., Костоломова Е.Г., Аргунова Г.А., Орлова Т.В., Акунеева Т.В.* Динамика параметров иммунной, сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы при аэрокриовоздействии у лиц с разным уровнем «иммунного здоровья». Вопр. курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2011. 5. 11-13.
40. *Штода Ю.М., Слесаренко Н.А., Бакулев А.Л., Утц С.Р., Платонова А.Н.* Об эндотелиальной дисфункции и ее терапевтической коррекции у больных псориазом. Вестн. дерматологииивенерологии. 2015. 1. 62-66.
41. *Allegri M., Clark M.R., De Andres J.* Pain treatment: A new approach to link bench to bedside – the SIMPAR meeting 2011. European J. Pain. 2012. 4. 779-781.
42. *De Almagro M.C., Vicic D.*Necroptosis: pathway diversity and characteristics. Semin. Cell Dev. Biol. 2015. 39. 56-62.

References:

1. *Aralova M.V., Glukhov A.A.* General and local cryotherapy in treatment of wounds. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2015. 22 (2). 111-115. in Russian.
2. *Burenina I.A.* Modern cryotherapy methods in the clinical practice. Vestnik sovremennoj klinicheskoj meditsiny. 2014. 7. 57-61. in Russian.
3. *Kubyshkin V.A., Ionkin D.A., Kungurtsev S.V., Chzhao A.V.* History of cryosurgery. Khirurgiya. 2015. 5. 62-74. in Russian.
4. *Martinez Daniel A.*Cryotherapy (a review of the literature). Lechebnaya fizkul'tura: sportivnaya meditsina. 2013. 3 (111). 45-48. in Russian.
5. *Bissoyi A., MacAuley D.C., McDonoygh, Bleakley C.* Targeting cryopreservation – unduced cell death: a review. Biopreserv. Biobank. 2014. 12. 23-24.
6. *Xu K., Korpan N.N., Nin L.* History of Cryosurgery. Modern cryosurgery for cancer World Scientific. 2012. 3. 27-33.
7. *AverianovM.Yu., Slonimsky V.V.* Cryotechnology prospect in surgal practice. Vjatskij meditsinskij vestnik. 2012. 3. 24-28. in Russian.
8. *Goltsev A.N., Panchenko O.A., Baranov A.Y., Kuť ko I.I.* Cryotherapy: innovative approaches in medicine. Novosti meditsini i pharmatsii v Ukraine. 2014. 7-8 (499-500). 10-12. in Russian.
9. *Glybochko P.V., Alyaev Yu. G., Amosov A.V., Enikeev D.V., Chinenov D.V., Lumpov J.S., Vorobjov A.A.* Cryoablation in urology. Urologiya. 2014. 6. 108-112. in Russian. doi: 10. 17116 / hirurgiya 2015562-74.
10. *Orlova E.V., Karateev D.E., KochetkovA.V., Denisov L.N.* Assessing Effectiveness of Rehabilitation Programs for Patients with Early Rheumatoid Arthritis: Role of Device-Assisted Techniques used to Measure Functional Status. Doctor Ru. Rehabilitation Robotics. 2014. 3(101). 26-32. in Russian.
11. *Davidov A.I., Orudzhova E.A.* Clinical assessment of destructive methods of treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Voprosy ginecologii, akusherstva i perinatologii. 2014. 13 (6). 65-69. in Russian.
12. *Kulikov A.G., Tabiev V.I.,Rassulova M.A.* Muscular disorders associated with ankilosing spondylitis and their correction with the help in whole body cryotherapy. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2015. 4. 18-24. in Russian.
13. *Shuppo O.* Whole-body cryotherapy using ICEQUEEN cryocapsules in the medical rehabilitation of patients with metabolic syndrome and obesity. Vrach. 2015. 12. 35-38. in Russian.

14. *Langenhuijsen J.F., Broers E.M.P., Verqunst H.* Cryosurgery for prostate cancer: an undate on clinical results of modern cryotecnology. Eur. Urology. 2009. 55 (1). 1-260.
15. *Ahmed Samid Edriss, Smrcka V.* Therapy of keloid and hypertrophic scars: a review. Eur. J. Plastic Surgery. 2011. 34 (6). 425-436.
16. *Swieboda P., Filip R., Pristupa A., Drosd M.* Assesment of pain types mechanism and treatment. Ann. Agric. Environ. Med. 2013. Spec. 1. 2-7.
17. *Packer D.L., Maiwand M.O., Asimakopoulos G., Sewell P.E.* Cryoballoon ablation of pulmonary vens for paroxysmal atrial fibrillation: first results of the North American Arctic Front (STOP AF) pilotal trial. Americ. Coll. Cardiol. 2013. 61(16). 1713 – 1723.
18. *Maxwell C.J., Dalby D.M., Stater M.* The prevalence and management of current daily pain among older home care clients. Pain. 2008. 138 (1). 208-216.
19. *Schmidt G.D., Atwell T.D., Calistorm M.R., Sewell P.E.* Percutaneous cryoablation of renal masses >ot = 3 cm: efficancy and safety in treatment of 108 patients. J. Endourology. 2010. 24 (8). 1255-1262.
20. *Klatte T., Mauermann J., Heinz-Peer G., Stater M., Dosman J.* Perioperative, oncologic, and functional ontcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. J. Endourology. 2011. 25 (6). 991-997.
21. *Sahadevan K., Dominquez-Escrig J. L., Mehrotra P.* Results of laparoscopic cryoablation in the treatment of small renal masses. Indian. J. Urology. 2011. 27 (2). 185-189.
22. *Rakhmatulina M.R., SemenenkoA.V.* Comparison of methods for diagnostics and treatment of clinical manifestations of the papilloma viral infection. VestnikDermatologii i Venerologii. 2015. 1. 46-53. in Russian.
23. *Savitskaya M.A., Onishchenko G.E.* Apoptosis in cryopreserved eukaryotic cells. Biokhimiya. 2016. 81 (5). 602-611. in Russian.
24. *Vasilijev S.A., Pesnya-Prasolov S.B., Krilov V.V., Zuev A.A., Pavlov V.N., Vyatkin A.A.* Cryodestruction in neurosurgery. Khirurgiya. 2013. 2. 105-108. in Russian.
25. *Airapetova N.S., Rassulova M.A., Antonovich I.V., Styazhkina E.M., Ksenofontova I.V., Nikoda N.V., Derevnina N.A.* The rationale for the combined application of cryomassage and silvinites-peleotherapy for the rehabilitative treatment of the patients with bronchial asthma. Voprosykurortologii, fizioterapii i LFK. 2011. 5. 12-17. in Russian.
26. *Snarskaya E.C., Vishnevskaya O.A., Ostretsova M.N.* Rational therapy of acne anpreventation of postacne symptom. Rossijskiy zhurnalkozhnykh i venericheskikh bolezney. 2016. 19 (2). 108-109. in Russian.
27. *Khitrov N.A., Tsurko V.V.* Dorsopathies from multi-faceted challenge to targeted treatment strategy. Klinicheskayagerontologiya. 2015. 21(5-6). 40-45. in Russian.
28. *Shlykova E.I., Pricula V.F., Rubinovich S.A.* The estimation of the effectiveness of the anesthetic techniques applied for the combined treatment of the patients presenting with chronic generalized periodontitis. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2015. 2. 32-36. in Russian.
29. *Grigor'ev E.V., Shukevich D.L., Plotnikov G.P., Tikhonov N.S.* Therapeutic hypothermia: the potential and prospects. Klinicheskaya meditsina. 2014. 9. 9-16. in Russian.
30. *Filimonov R.M., Styazhkina E.M., Filimonov T.R., Suslyak L.V., Musaeva O.M.* Cryotherapy in rehabilitation of patients after cholecystectomy. Fizioterapevt. 2015. 1. 44-55. in Russian.
31. *Mantyh P.W.* The neurobiology of skeletal pain. Eur. J. Neirosci. 2014. Feb. 39 (3). 508-519. doi:10.1111/lin.12462.
32. *James M.L., Andersen N.D., Swaminathan M.* Predictors of electrocerebral inactivity with deep hypothermia. J.Thorac. cardiovasc. Surgery. 2014. 147. 1002-1007.
33. *Samoilova N.V., Zagorul'ko O.I., Gnesdilov A.V., Medvedeva L.A.* Treatment and reabilitation of patients with pain syndrome in surgical clinic. Khirurgiya. 2013. 3. 75-78. in Russian.
34. *Althevus A., Hinrichs-Rocker A., Chapman R., Arranz Becker O.* Development of risk index for the prediction of chronic post-surgery pain. Europ. J. Pain. 2012. 16. 901-910.

35. *Karateev A.E., Karateev D.E., Davidov O.S.* Pain and inflammation. Part 1. Pathogenetic aspects. Nauchno-Practicheskaya Revmatologiya. 2016. 54 (6). 693-704. in Russian. doi: http: // dx. doi. org/ 10.14412/ 1995-4484-2016-693-704.
36. *Voronin M.S., Shilkina N.P., Vinogradov A.A., Butusova S.V.* Interleukins 4, 6, 8 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and complications. Tsitokiny i vospalenie. 2014. 13 (1). 5-10. in Russian.
37. *Steblyuk A.N., Kolesnikova N.V., Giunter V.E.* Local production of cytokines in experimental destruction of the ciliary body with cryo-applicator of NiTi. Tsitokiny i vospalenie . 2014. 13(1). 63-66. in Russian.
38. *Rakhmatulina M.R.* Experience of the combined therapy of anogenital (veneral) warts. VestnikDermatologii i Venerologii. 2012. 4. 105-110. in Russian.
39. *Drozdov K.V., SukhoveyYu.G., Unger I.G., Beresneva L.A., Kostolomova E.G., Argunova G.A., Orlova T.V., Akuneeva T.V.* Dynamics of characteristics of the immune, cardiovascular, and vegetative nervous systems during aerocryotherapy in patients of different “immune health” status. Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. 2011. 5. 11-13. in Russian.
40. *ShtodaYu.M., Slesarenko N.A., Bakulev A.L., Utz S.R., Platonova A.N.* Endothelial dysfunction and its treatment in psoriasis patients. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2015. 1. 62-66. in Russian.
41. *Allegri M., Clark M.R., De Andres J.* Pain treatment: A new approach to link bench to bedside – the SIMPAR meeting 2011. European J. Pain. 2012. 4. 779-781.
42. *De Almagro M.C., Vicic D.*Necroptosis: pathway diversity and characteristics. Semin. Cell Dev. Biol. 2015. 39. 56-62.