

Москалик І.А.,<sup>1</sup> Маник О.М.<sup>2</sup>



Москалик І.А.

<sup>1</sup>Інститут термоелектрики НАН і МОН України,  
вул. Науки, 1, Чернівці, 58029, Україна;

<sup>2</sup>Чернівецький національний університет  
ім. Ю. Федьковича, вул. Коцюбинського, 2,  
Чернівці, 58000, Україна



Маник О.М.

## ПРО ВИКОРИСТАННЯ ТЕРМОЕЛЕКТРИЧНОГО ОХОЛОДЖЕННЯ У ПРАКТИЦІ КРІОДЕСТРУКЦІЇ

*У роботі наведено аналіз сучасного стану використання кріодеструкції в медичній практиці, механізм та температурні режими кріодеструкції. Визначено недоліки приладів на основі рідкого азоту та перспективні напрямки застосування термоелектрики в практиці кріодеструкції.*

**Ключові слова:** кріодеструкція, охолодження на основі рідкого азоту, термоелектричне охолодження.

*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.

### Вступ

*Загальна характеристика проблеми.* Загальновідомим у медичній практиці є той факт, що температурний вплив – важливий чинник лікування багатьох захворювань організму людини [1]. Одним з перспективних напрямів є кріодеструкція – сукупність хірургічних методів лікування, заснованих на локальному заморожуванні тканин людського організму. Для здійснення кріодеструкції необхідно охолодити певну ділянку тіла людини до температури – 50 °С. На сьогодні таке охолодження реалізується за допомогою спеціальних кріоінструментів із використанням азоту [1, 3–7]. Проте використання азоту має низку недоліків: азот не дає можливість забезпечити охолодження з необхідною точністю підтримання температури, також існують ризики переохолодження з негативними наслідками. Крім того, рідкий азот є досить небезпечною речовиною і вимагає належної обережності під час використання, а доставка рідкого азоту не завжди доступна, що звужує можливості використання такого методу. Це відкриває перспективи використання термоелектричного охолодження для кріодеструкції, яким може бути реалізоване охолодження до температури (0 ÷ –80) °С. Термоелектричні прилади медичного призначення дають можливість точно задавати необхідну температуру робочого інструмента, час температурного впливу на відповідну ділянку людського організму та забезпечувати циклічну зміну режимів охолодження і нагріву [2].

Тому *мета роботи* – аналіз сучасного стану використання кріодеструкції та визначення перспективних напрямів застосування термоелектрики в практиці кріодеструкції.

## **Механізм кріодеструкції**

Проблему впливу холоду на біологічну тканину слід розглядати в двох різних діапазонах температур: вищої від температури замерзання тканинної рідини та нижчої від цієї температури [8-13].

У першому випадку мова йде про фізіологічну реакцію біологічної тканини на зниження температури навколишнього середовища, а в другому – про пошкодження клітинних структур внаслідок розширення тканинної рідини за її замерзання (утворення кристалів льоду). У різних типах клітин зі зниженням температури різко (у кілька десятків разів) прискорюється синтез так званих білків холодового шоку, які забезпечують адаптацію клітин до нових температурних умов. У процесі цієї адаптації багато клітинних процесів, які практично зупиняються за холодового шоку, поновлюються, і клітина починає нормально функціонувати в нових умовах.

Нижче точки замерзання починається процес заморожування міжклітинної рідини, потім відбувається внутрішньоклітинне обмерзання, внаслідок чого утворюються кристали льоду, які рухаються навколо центрів кристалізації. Кріонекроз (руйнування біологічної тканини) виникає поступово, при цьому кристалами льоду пошкоджуються (субмікроскопічно «ріжуться») клітини та внутрішньоклітинні мембрани. Кровообіг, надходження кисню, поживних речовин, тканинне дихання і всі біохімічні процеси під час заморожування повністю зупиняються. У результаті настає загибель клітин, у яких були довгостроково паралізовані всі процеси життєдіяльності. У момент утворення в тканинах кристалів льоду відбувається різке збільшення осмотичного тиску в клітинах, оскільки позаклітинна рідина замерзає швидше і катіони солей спрямовуються через мембрани всередину клітин. Такий осмотичний шок біологічні клітини пережити не в змозі.

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

## **Використання кріодеструкції в медичній практиці**

Кріодеструкцію називають найприроднішим і фізіологічним способом отримання некрозу [5]. При кріодеструкції в процесі операції патогенна тканина не видаляється, однак зруйнована кріотермічним впливом тканина ще тривалий час залишається на своєму місці. В зруйнованій патологічній тканині поступово формується кріонекроз, який частково розсмоктується та оновлюється здоровими тканинами, а на поверхні тіла людини – відторгується.

Нині у медичній практиці для кріодеструкції як холодоагент найчастіше використовується рідкий азот, який являє собою рідину без кольору, запаху, температура кипіння якої в умовах атмосферного тиску складає – 195,81 °С [5, 6].

Створено цілу низку приладів, кріогенних установок та кріохірургічних систем, які працюють на основі рідкого азоту, оксиду азоту та діоксиду вуглецю. Переважна більшість з них є громіздкими та потребують періодичної заміни балонів. Такі прилади характеризуються діапазоном робочих температур, часом виходу на робочий режим, точністю підтримання температури, габаритними розмірами та часом неперервної роботи. Розроблені спеціальні методики використання таких

приладів, що дають можливість лікувати різноманітні захворювання в різних галузях медицини (табл.1).

Таблиця 1

*Області застосування кріодеструкції в медичній практиці*

Галузь медицини	Область застосування
Абдомінальна хірургія (абдомінальна онкологія)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• видалення злоякісних пухлин і метастазів у печінці;</li> <li>• видалення доброякісних і судинних пухлин (кісти, аденоми, гемангіоми) в печінці;</li> <li>• лікування паразитарних захворювань;</li> <li>• лікування хронічних дифузних уражень печінки (гепатит, цироз);</li> <li>• лікування гострого псевдопухлинного і хронічного панкреатиту;</li> <li>• видалення злоякісних, в більшості неоперабельних пухлин, доброякісних пухлин і кіст нирок;</li> <li>• видалення онкопатологій тканин легенів (плоскоклітинного раку помірного та низького ступеня диференціювання, аденокарцином різного ступеня зрілості, крупноклітинного раку, дрібноклітинного раку);</li> <li>• лікування кріолімфодісекції і кріолімфоектомії, як обов'язкова процедура при хірургії новоутворень внутрішніх органів: молочної залози, шлунка, печінки, підшлункової залози, нирок, прямої кишки.</li> </ul>
Гінекологія	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кріодеструкція поліпів шийки матки і гострокінцевих кондилом;</li> <li>• кріоденервація крижово – маткових зв'язок;</li> <li>• лапароскопічна абляція маткових нервів;</li> <li>• лікування порушень менструального циклу та передменструального синдрому.</li> </ul>
Дерматологія	<ul style="list-style-type: none"> <li>• видалення бородавок, шкірних утворень, фібром, кератозів, гемангіом, кондилом, колоїдів, базаліом, саркоми, сонячного і старечого лентіго, родимих плям;</li> <li>• деструкція небажаних утворень, включаючи вірусні бородавки, дермафіброму, кандилому, контагіозні молюски, актинічний та себорейний кератоз;</li> <li>• лікування себореї і вугрів, псоріазу, екземи, дерматитів, atopічних нейродермітів, вугрової висипки, а також лікування інших дефектів шкіри.</li> </ul>
Загальна хірургія	<ul style="list-style-type: none"> <li>• безкровне безболісне видалення патологічно змінених тканин, інфільтратів, новоутворень шляхом кріодеструкції.</li> </ul>
Опікова хірургія (комбустиологія)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• деструкція тканин при опіках;</li> <li>• лікування опікового шоку і патологічних станів.</li> </ul>
Онкологія	<ul style="list-style-type: none"> <li>• кріодеструкція злоякісних та доброякісних новоутворень голови та ший;</li> <li>• кріодеструкція злоякісних, доброякісних і пухлиноподібних утворень кісток;</li> </ul>

Продовження таблиці 1

	<ul style="list-style-type: none"><li>• кріодеструкція пухлин молочної залози;</li><li>• деструкція пухлин шкіри.</li></ul>
Оториноларингологія	<ul style="list-style-type: none"><li>• кріохірургія хронічних ринітів;</li><li>• кріохірургія хронічного тонзиліту;</li><li>• кріолікування атером в стані нагноєння;</li><li>• кріолікування папілом зовнішнього слухового проходу;</li><li>• кріолікування хворих хропінням з подовженим і потовщеним язичком м'якого піднебіння;</li><li>• кріолікування келоїдних рубців вушних раковин;</li><li>• кріолікування хронічних фарингітів;</li><li>• кріохірургічне лікування хворих з гемангіомами.</li></ul>
Офтальмологія	<ul style="list-style-type: none"><li>• видалення базаліоми на внутрішній стороні повіки;</li><li>• видалення злоякісних епітеліальних пухлин шкіри повік стадій <math>T_1</math>-<math>T_4</math>, базаліом, папілом, кон'юктивних меланом.</li></ul>
Флебологія	<ul style="list-style-type: none"><li>• видалення варикозних вузлів вен нижніх кінцівок ("кріостріппінг").</li></ul>
Нейрохірургія	<ul style="list-style-type: none"><li>• деструкції глибоко розміщених мозкових структур, провідних шляхів, центральної нервової системи;</li><li>• локального охолодження певних зон кори головного мозку при епілепсії.</li></ul>

### Температурні режими кріодеструкції

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

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

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

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

Більш повільне заморожування (3–5°С/хв) недоцільне, оскільки при цьому не відбуваються процеси внутрішньоклітинного льодоутворення. Також не раціонально

використовувати і надшвидке заморожування (більше 100 °С/хв), оскільки при цьому утворюється аморфний лід, що не пошкоджує структуру біологічної тканини [18].

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

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

### **Азотне охолодження та його недоліки**

Використання приладів на основі рідкого азоту, на жаль, не дає можливість забезпечити охолодження з необхідною точністю підтримання температури. Найвища точність таких приладів становить  $\pm (5-10)$  °С. Крім того, рідкий азот є досить небезпечною речовиною і вимагає відповідної обережності у використанні. Є ризики переохолодження з негативними наслідками. Також зберігання та транспортування рідкого азоту є проблематичним, що звужує можливості використання методу охолодження за допомогою рідкого азоту.

### **Можливості використання термоелектрики для кріодеструкції. Очікувані переваги**

Дослідження [5-7, 18-28] підтвердили, що для досягнення необхідного лікувального ефекту за дії низьких температур не є обов'язковим використання дуже низьких температур до рівня  $(-150 \div -200)$  °С, що властиві рідкому азоту. Можуть бути використані значно помірніші температури орієнтовано  $(0 \div -50)$  °С, а це відкриває перспективи використання термоелектричного охолодження, яким може бути реалізоване охолодження до температури  $(0 \div -80)$  °С.

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

### **Існуючі прилади для кріодеструкції, що використовують термоелектричне охолодження**

Останні роки спостерігається досить активне використання термоелектрики в медицині, зокрема в кріодеструкції. Розроблено цілий ряд термоелектричних медичних приладів, до яких можна віднести термоелектричні прилади та кріоекстрактори для охолодження біологічної тканини, деструкції злоякісних пухлин, що використовуються для проведення різних кріохірургічних операцій в офтальмології, гінекології, урології, отоларингології тощо.

Для зменшення крововтрат та больового синдрому під час хірургічних операцій використовуються хірургічні інструменти з термоелектричним охолодженням [29-32], виконані у вигляді гострих скальпелів (рис.1).

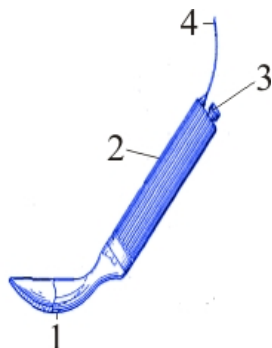


Рис.1. Холодний скальпель.

1 – вузол терморари, 2 – корпус, 3 – ємність з холодоагентом, 4 – електричний кабель

Упродовж останніх років в Інституті термоелектрики НАН та МОН України тривають дослідження щодо застосування термоелектричного охолодження в медицині. [33] Створено такі зразки медичної апаратури для кріодеструкції: термоелектричний кріоекстрактор (рис. 2) [34], термоелектричний гіпотерм для онкології (рис. 3) [35, 36]. Широкого практичного використання в разі кріодеструкції набули термоелектричні прилади для деструкції м'яких тканин (кріозонди та кріоекстрактори) (рис. 4), які призначені для лікування онкологічних захворювань, видалення злоякісних новоутворень та зупинки поширення метастазів [37–43].



Рис.2. Термоелектричний кріоекстрактор.



Рис.3. Термоелектричний гіпотерм для онкології.

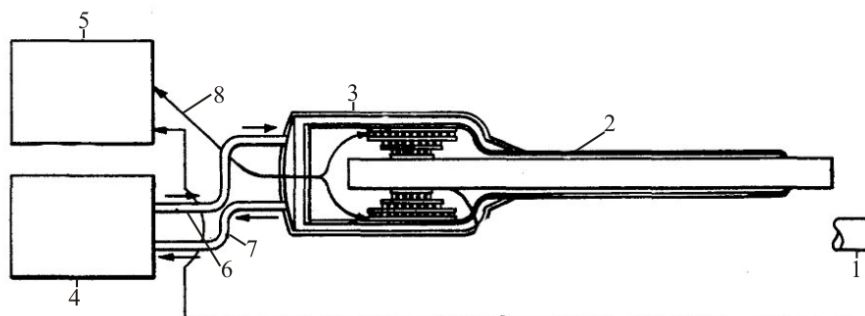


Рис.4. Термоелектричний кріозонд.

1 – одноразовий наконечник, 2 – тепла труба, 3 – термоелектричні модулі, 4 – теплообмінник, 5 – блок управління, 6,7 – трубки, по яких циркулює рідкий холодоагент, 8 – з'єднання блока управління з термоелектричними модулями.

Перспективним також є використання охолоджуючих термоелектричних приладів у дерматології та косметології. Такі прилади дають можливість лікувати захворювання шкіри та проводити кріодеструкцію з метою видалення папілом, кондилом, бородавок, гемангіом, пігментних і судинних невусів, гіпертрофічних рубців. Перевагою таких приладів у разі застосування у косметології є добрий косметичний ефект, оскільки з їх застосуванням не залишається шрамів на відміну від хірургічного втручання [44–49].

## Висновки

1. Встановлено, що найширше для кріодеструкції використовується рідкий азот. Створено біля 40 таких приладів для реалізації кріодеструкції.
2. З практики використання кріодеструкції встановлено, що оптимальними для деструкції біологічної тканини є температура  $-50^{\circ}\text{C}$ . При цьому швидкість охолодження має знаходитись в інтервалі  $-(40-50)^{\circ}\text{C/хв}$ . Ефективність деструкції зростає за циклічного охолодження і нагріву.
3. Для реалізації оптимальних умов кріодеструкції використання термоелектричного охолодження має низку переваг над азотним. Наявні термоелектричні прилади для кріодеструкції підтверджують їх ефективне використання у медицині.

## Література

1. Коленко Е.А. Термоэлектрические охлаждающие приборы. / Е.А. Коленко // Изд. 2-е. - Л.: Наука, 1967. - 283 с.
2. Анатычук Л.И. Термоэлементы и термоэлектрические устройства: / Л.И. Анатычук // Справочник. -К.: Наук. думка. - 1979. - 768 с.
3. Денков В. На грани жизни / В. Денков // Пер. с болг. И. М. Сабуровой. - М.: «Знание», 1988. - 192 с.
4. Maruyama S., Nakagawa K., Takeda H. The flexible cryoprobe using Peltier effect for heat transfer control, Journal of Biomechanical science and engineering, 2008.- P. 138-150.
5. Коченов В.И. Криохирургическая профилактическая онкология. / В.И. Коченов // Н. Новгород. – 2000. – 56 с.
6. Криологическая профилактическая онкология: краткое учебное и методическое пособие для врачей и студентов / В.И. Коченов; Изд. Организация Нижегородская областная онкологическая ассоциация инвалидов. – 2-е изд., перераб. – Н.Новгород : Би., 2003. – 92 с.
7. Коченов В.И. Адгезивный эффект в криохирургии./ В.И. Коченов // Реферат в МРЖ.-р. IV.- 1982.-№8.
8. Васильев С.А. Применение криохирургического метода в нейрохирургии / С.А. Васильев, С.Б. Песня-Прасолов // Нейрохирургия, № 4 – 2009.-С.63-70.
9. Зинкин А.Н. Зингилевская Н.Г., Мусельян Б.Б.. Криовоздействие в оториноларингологии (методические рекомендации). / А.Н. Зинкин, Н.Г. Зингилевская, Б.Б. Мусельян // Краснодар 1997.-С.16.
10. Механизм разрушения биологических тканей при локальной кріодеструкції. / В.В. Шафранов, Е.Н. Борхунова, М.А. Костылев, [и др.] // Вестник российской академии естественных наук .- 2012/1. С.68-77.
11. Основы криохирургии печени и поджелудочной железы / Б.И. Альперович, Т.Б. Комкова, Н.В. Мерзликин [и др.]: Под. ред. Б.И. Альперовича. – Томск: Печатная мануфактура, 2006.-232с.
12. Криохирургические методы лечения неоперабельных опухолей органов брюшной полости. / Шалимов С.А. [и др.] // Здоровье Украины: газета.- 2003. – № 74.

13. Кандель Э.И. Криохирurgia. / Э.И. Кандель // 1974М: Медицина. – 304 с.
14. KC Xu, Nikolai Korpar, LZ Niu. Modern Cryosurgery for Cancer. World Scientific Publisher, 2012.
15. Budrik V.V. Physical fundamentals of cryomethods in medicine. // Training Manual – edit. by F.Lugnani MD ; trans. from Rus. edited by L.N. Semenova. – 2010, - 140 p.
16. Cooper S.M. The history of cryosurgery. // J R Soc Med.- 2001.-Vol.94, P.196-201.
17. Whittaker D.K. Mechanisms of tissue destruction following cryosurgery.// Annals of the Royal College of Surgeons of England.-1984.-vol. 66, P.313-318.
18. W Yiu, MT Vasco, JE Aruny, BE Sumpio. Cryosurgery:A review. Int J Angiol 2007;16(1):1- 6.
19. Исмаилов Т.А. Применение полупроводниковых термоэлектрических модулей для локального воздействия на отдельные участки человеческого организма / Т.А. Исмаилов // Межвузовский сб. статей, ДГМИ, Махачкала, 1991. С. 8-12.
20. Криогенный метод лечения опухолей головы и шеи / А.И. Пачес, В.В. Шенталь, Т.П. Птуха [и др.] М., 1978. – С. 168.
21. О наиболее рациональных методиках криодеструкции злокачественных новообразований В.Ю. Шахов, В.И. Коченов [и др.] // Вопросы онкологии. 1983. - № 9. - С. 31-37.
22. Коченов В.И. Простейшие криоинструменты для амбулаторной практики врача-криолога. / В.И. Коченов, Ю.В. Королев // Медицинская криология. Выпуск 4. - Нижний Новгород, 2003 -С. 157-160.
23. Криохирurgia в оториноларингологии / Потапов И.И. [и др.] М., 1975 – С.168
24. Драгомирецкий В.Д. Криохирургические методы лечения заболеваний уха, горла и носа. / В.Д. Драгомирецкий // Практическая криомедицина. Под ред. В.И. Грищенко и Б.П. Сандомирского. -Киев: Здоровья, 1987. – С. 91-118.
25. Применение регенеративных эффектов криовоздействия в хирургии и при пластике барабанной перепонки. / Н.И. Николаев, В.И. Коченов, С.Н. Цыбусов [и др.] // Медицинская криология. Выпуск 4. Нижний Новгород, 2003. -С. 176-188.
26. Альперович Б.И. Криохирurgia печени и поджелудочной железы / Б.И. Альперович, Л.М. Парамонова, Н.В. Мерзликин // Томск, 1985. – С.125
27. Криогенная техника в гинекологической практике. / Б.И. Веркин, В.И. Грищенко, Б.Н. Муринец-Маркевич [и др.] // Медицинская техника.- 1978.- № 2.– С.28-32.
28. Грищенко В.И. Гипотермия и криохирurgia в акушерстве и гинекологии. / В.И. Грищенко // М.: Медицина, 1974. С.280
29. Patent US 3093135. Cooled surgical instrument. / Max L. Hirschhorn. - 1963.
30. Patent US 3502080. Thermoelectrically cooled surgical instrument. / Max L. Hirschhorn. - 1970.
31. Patent FR 2613611(A1). Thermoelectric effect device and its control and regulating members for treating cancers and other tumours by the method of interative cryogenic applications./Baumgarten Frederic. - 1988.
32. Patent US 3133539. Thermoelectric medical instrument / Eidus William. – 1964.
33. Анатичук Л.И. Современное состояние и некоторые перспективе термоэлектричества / Л.И. Анатичук // Термоэлектричество. – 2007. – № 2. – С. 7-20.
34. Патент UA 53914. Термоелектричний кріоекстрактор. / Кушнерик Л.Я., Стародуб Ю.Р. – 2003.
35. Кушнерик Л.Я. Термоелектричний прилад для хірургії онкозахворювань / Л.Я. Кушнерик, Р.В. Сенютович, А.Є. Іванський // Термоелектрика – 2003 – № 2. – С.81-87.
36. Анатичук Л.І. Ком'ютерний контроль розподілу температури в тканинах під час кріохірургії та кріотерапії / Л.І. Анатичук, О.Я. Лусте, Л.Я. Кушнерик // Термоелектрика. – 2006. – № 4. С.79-83.
37. Патент UA 84970. Термоелектричний гіпотерм для проктології та онкології. /Анатичук Л.І., Кушнерик Л.Я., Сенютович Р.В. – 2008.
38. Patent US 5207674. Electronic cryogenic surgical probe apparatus and method. /Archie C. Hamilton. - 1993.



39. Patent US 3993075. Disposable, defrostable cryosurgical probe surfaces. / Wayne F. Lisenbee. - 1976.
40. Patent US 4519389. Thermoelectric cryoprobe. / Timofei S. Gudkin. - 1985.
41. Patent US 6623479. Cryosurgical instrument. / Yehoshua B. Nun. - 2003.
42. Patent US 6629417. Hand-held, heat sink cryoprobe, system for heat extraction thereof, and method therefor. / Michael Haas. – 2003.
43. Патент RU 2293538. Криогенный аппарат. / Королев Ю. Владимирович. – 2007.
44. Patent US 3088288. Thermoelectric refrigeration system. / There M. Elfving. - 1960.
45. Holman M.R., Rowland S.J. Design and development of a new cryosurgical instrument utilizing the Peltier thermoelectric effect // J Med Eng Technol. – 1997. P.106-110.
46. Takeda H., Maruyama S., Okajima J. Development and estimation of a novel cryoprobe utilizing the Peltier effect for precise and safe cryosurgery // Cryobiology. – 2009. P. 275-284.
47. Hantash B., Renton B., Berkowitz R. Pilot clinical study of a novel minimally invasive bipolar microneedle radiofrequency device // Laser Surg. Med. – 2009. P. 87-95.
48. Patent US 6096032. Medical cryo-surgical device. / Stephen J. Rowland. - 2000.
49. Анатичук Л.І. Термоелектричний прилад для лікування шкіри. // Л.І. Анатичук, Р.Р. Кобилянський, Ю.М. Мочернюк // Термоелектрика. – 2009. – № 4. – С. 90-96.

Надійшла до редакції 20.12.2013