

УДК 617-001.4-002.3-085.832.9

<https://doi.org/10.23888/HMJ2022104391-400>

Ускорение заживления экспериментально моделированных гнойных ран при локальном криовоздействии

А. В. Павлов✉, С. С. Маскин, Л. А. Иголкина

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку: Павлов Александр Владимирович, necronimus@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Гнойные заболевания кожи и подкожной клетчатки остаются широко распространенной и актуальной проблемой. Наиболее перспективными в условиях современной нарастающей резистентности микроорганизмов являются методы лечения с активным применением физических факторов воздействия на гнойный очаг.

Цель. Определить влияние локальных сверхнизких температур на течение воспалительного и репаративного процессов в экспериментальной гнойной ране мягких тканей для планирования последующего клинического исследования эффективности дебридмента с использованием криовоздействия.

Материалы и методы. На 40 самцах крыс линии Wistar–Kyoto в возрасте 9 месяцев массой 200–230 г выполнялось создание раны путем иссечения овального участка кожи $2,0 \times 1,5$ см в области холки и введением в гиподерму 1,5 мл раствора *Staphylococcus aureus* в концентрации 10^9 КОЕ/1 мл. Животные разделялись на 4 группы: контрольную группу с естественным течением процесса заживления, и основные группы, включавшие группу с ежедневной однократной обработкой раны мазью «Левомеколь», группу с ежедневной однократной обработкой раны капельно-паровой струей жидкого азота и группу с ежедневной однократной обработкой комбинацией вышеуказанных методов. Обработка проводилась в течение эксудативной фазы раневого процесса. При исчезновении эксудации, паравульнарного отека и гиперемии дебридмент в основных группах прекращали. В динамике проводилось сравнительное наблюдение и изучение планиметрических изменений в ране.

Результаты. Выявлено более быстрое уменьшение гиперемии, паравульнарного отека и эксудации, ускорение заполнения раны грануляционной тканью, ускорение эпителизации при обработке криовоздействием по сравнению с обработкой мазью «Левомеколь». Указанные эффекты привели к увеличению скорости заживления ран вследствие укорочения всех фаз раневого процесса на не менее чем 2 сут. Не выявлено статистически значимых побочных эффектов, заживление и выживание произошло у всех животных.

Заключение. В проведенном исследовании установлено, что использование криовоздействия приводит к быстрому стиханию признаков, активизирует процессы грануляции и эпителизации. Установлено взаимное потенцирование положительных эффектов дебридмента с использованием сверхнизких температур и антибактериальных средств. Криовоздействие продемонстрировало себя как безопасное и эффективное средство обработки гнойных ран, что не препятствует и делает возможным проведение дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: гнойная рана; локальное криовоздействие; фазы раневого процесса; регенераторные процессы

Для цитирования:

Павлов А. В., Маскин С. С., Иголкина Л. А. Ускорение заживления экспериментально моделированных гнойных ран при локальном криовоздействии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2022. Т. 10, № 4. С. 391–400. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022104391-400>.

<https://doi.org/10.23888/HMJ2022104391-400>

Acceleraiion of Healing of Experimentally Modeled Septic Wounds with Use of Local Cryotherapy

Aleksandr V. Pavlov[✉], Sergey S. Maskin, Lyubov' A. Igolkina

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Corresponding author: Aleksandr V. Pavlov, necronimus@yandex.ru

ABSTRACT

BACKGROUND: Purulent diseases of the skin and subcutaneous tissue remain a widespread and urgent problem. The most promising methods of treatment with the active use of physical factors affecting the purulent focus are in the conditions of modern increasing resistance of microorganisms.

AIM: To determine the effect of local ultra-low temperatures on the inflammatory and reparative processes in an experimental septic wound of soft tissues for planning a subsequent clinical study of the effectiveness of debridement using cryotherapy.

MATERIALS AND METHODS: The experiment was conducted on 40 Wistar–Kyoto male rats of 9-month age, weighing 200 to 230 grams. The wound was created by excising an oval skin flap 2.0×1.5 cm in the withers region, followed by injection of 1.5 ml of *Staphylococcus aureus* solution at a concentration of 10^9 CFU/1 ml into the hypodermis. The animals were divided to 4 groups: a control group with the natural course of the healing process, and the main groups, which included a group with single daily treatment of the wound with Levomekol ointment, a group with a single daily treatment of the wound with vapor-drop jet of liquid nitrogen, and a group with single daily treatment with a combination of the above methods. The treatment was carried out during the exudative phase of the wound process. With the disappearance of exudation and of paravulnar edema and hyperemia, debridement in the main groups was stopped. In the dynamics, a comparative observation and study of planimetric changes in the wound were carried out.

RESULTS: A more rapid decline of the severity of hyperemia, paravulnar edema and exudation, accelerated filling the wound with granulation tissue, accelerated epithelialization were seen in treatment with cryotherapy compared with treatment with Levomekol. These effects led to increase in the rate of wound healing due to the shortening of all phases of the wound process by at least 2 days. There were no statistically significant side effects, healing and survival occurred in all animals.

CONCLUSION: In was found in the study that the use of cryotherapy leads to a rapid subsidence of symptoms, activates the processes of granulation and epithelization. Mutual potentiation of the positive effects of debridement using ultra-low temperatures and antibacterial agents has been established. Cryotherapy proved to be a safe and effective means of treating septic wounds, which does not prevent and makes it possible to conduct further clinical studies.

Keywords: *septic wound; local cryotherapy; phases of the wound process; regenerative processes*

For citation:

Pavlov A. V., Maskin S. S., Igolkina L. A. Acceleraiion of Healing of Experimentally Modeled Septic Wounds with Use of Local Cryotherapy. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2022;10(4):391–400. <https://doi.org/10.23888/HMJ2022104391-400>.

Обоснование

Гнойные заболевания кожи и подкожной клетчатки (ГЗКПК) остаются широко распространенной и актуальной проблемой, составляя не менее 25% от общего числа пациентов с хирургической патологией в стационарах и амбулаторных медучреждениях [1]. Отличительной особенностью ГЗКПК является разнообразие и постоянная изменчивость патогенной микрофлоры, устойчивой ко все большему числу антибиотиков [2], что требует активизации усилий по поиску новых методов лечения [3]. Наиболее перспективными являются методы лечения с активным применением физических факторов воздействия на гнойный очаг. К таковым относится локальное криовоздействие (ЛК) сверхнизкими температурами на пораженный участок тканей [4]. У данного метода имеется несколько существенных преимуществ: он прост [5, 6], обладает высокими бактерицидными показателями [7, 8], не вызывает развитие резистентных микроорганизмов [9], не воздействует на организм системно [10, 11], не вызывает аллергических реакций [12, 13], характеризуется высокой комплаентностью со стороны пациентов [14].

Однако конкретные эффекты воздействия сверхнизкими температурами на воспалительные и репаративные процессы в зоне гнойной раны мягких тканей недостаточно прослежены [15–17], что существенно препятствует активному внедрению локального криовоздействия в повседневную клиническую практику [18]. В связи с вышеуказанным, возникает необходимость многостороннего изучения локального криовоздействия на примере экспериментальной модели гнойной раны кожи и подкожной клетчатке.

Цель. Определить влияние локальных сверхнизких температур на течение воспалительного и репаративного процессов в экспериментальной гнойной ране мягких тканей для планирования последующего клинического исследования эффективности дебридмента с использованием криовоздействия.

Материалы и методы

Положительное заключение на экспериментальные исследования Локально-независимого этического комитета ВолгГМУ (Протокол № 11-2015) получено 20.10.2015, с учетом требований Хельсинской декларации 1975 г. (DoH) с изменениями от 2013 г. и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (ETS N 123), Страсбург, 1986 г. Содержание животных проводилось по правилам, утвержденным ГОСТ Р 53434-2009 г., «По устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)». Дизайн исследования — рандомизированное двойное слепое контролируемое. Ослепление проведено на уровне выполнения манипуляций, сбора сравнительных данных и на этапе анализа данных. Размер выборки определен с использованием нормограммы Альтмана. Рандомизация методом блоков с дополнительной сопоставительной балансировкой. Экспериментальное исследование выполнено на 40 самцах крыс (линии Wistar–Kyoto) в возрасте 9 месяцев массой 200–230 г. Они были разделены на 4 группы, по 10 животных в каждой. Эксперимент проводился по авторской методике. Под в/м наркозом анестетиком Тилетаминном, доза 3 мг/100 г, у крысы на холке в верхней части *regio dorsi* выбривалась шерсть на участке диаметром 4 см, в центре участка кожа захватывалась зажимом Кохера и производилось иссечение овального участка 2,0 × 1,5 см на уровне гиподермы. Площадь ран составляла 30 ± 2 мм². Кровопотеря не превышала 0,5 мл. Продолжительность оперативного вмешательства не выходила за временной лимит 4 минуты.

В дно раны вводилось 1,5 мл физиологического раствора, содержащего *Staphylococcus aureus*, выращенных на питательной среде Стафилококкагаре по ТУ 9398-109-78095326-2010. Концентрация составляла 10⁹ КОЕ/1 мл, проверка осуществлялась нефелометром Goldsite Diagnostics Nephstar Plus (Goldsite Diagnostics Inc., КНР).

Спустя 2 сут от начала эксперимента у всех животных отмечено наличие гнойного воспаления в моделированной ране. В контрольной группе раневой процесс шел естественным путем. В 3 основных группах ежедневно, 1 р/сут, выполняли: в 1 группе — нанесение на всю область раны мази «Левомеколь» (МЛ), содержащей в 100 г метилурацила 40 мг, хлорамфеникола — 7,5 мг, расход мази на 1 животное составлял 1 г; во

2 группе — микрокапельную криообработку раны жидким азотом (температура -180°C), при помощи криораспылителя CryoSkin3 (Cryo Diffusion, Франция) с расстояния 3 см от раны в течение 3 с, расход азота 30 мл (КВ); в 3 группе — обработку раны жидким азотом (описано выше), после чего сразу на рану наносили мазь «Левомеколь» (КВ + МЛ), экспозиция и дозировка эквивалентны ранее указанным (рис. 1).

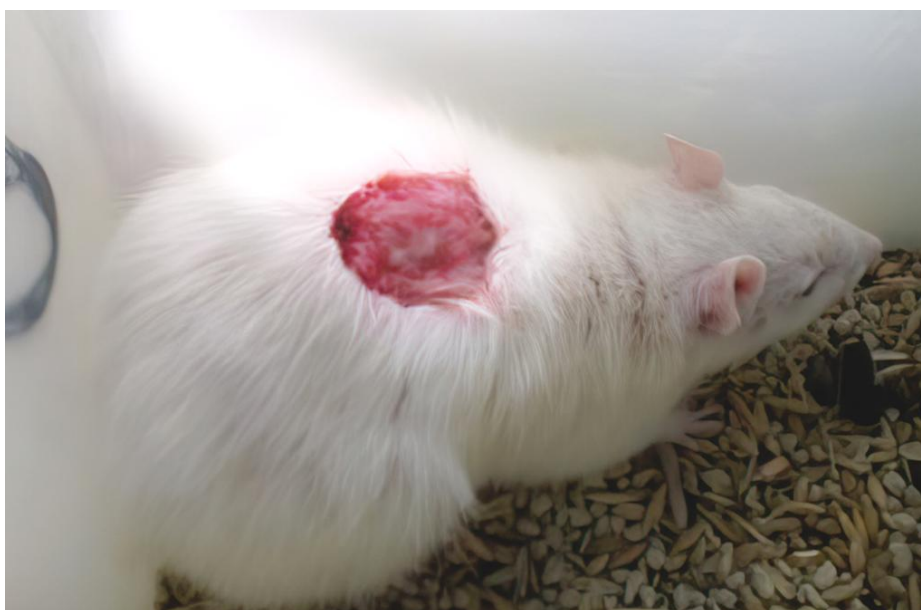


Рис. 1. Обработка моделированной раны капельно-паровой струей жидкого азота.

Лечебные манипуляции осуществлялись до окончания 1 фазы раневого процесса (экссудативной), о чем свидетельствовало исчезновение паравульнарной гиперемии, отека и раневой экссудации, отторжение дивитализированных тканей. В сравнительном наблюдении фиксировались сроки купирования признаков воспаления и распространения признаков регенераторных процессов, при этом признаки наступления 2 фазы (пролиферативной) воспаления могли появляться до полного исчезновения признаков 1 фазы. Продолжительность 2 фазы устанавливали по сроку от момента появления грануляций и до заполнения всей поверхности раны, 3 фазы (эпителизационной) — от появления до полного закрытия раны эпителием. Планиметрические исследования выполнялись по методике

цифровой обработки фотоскопии ран (рис. 2), выполненной камерой Canon EOS 250D (Canon, Япония) с использованием двухлинейной калибровки; анализ фотографий производился на основе планиметрического программного обеспечения ImageJ/Fiji 1.46 [19] Национального института здравоохранения (НИН, США).

Тип распределения определялся по критерию Шапиро–Уилка, выбранный уровень значимости $\alpha = 0,05$; статистически значимого отклонения от нормального типа распределения не выявлено.

Были использованы методы описательной статистики: вычислено среднее эмпирическое (M) и ошибка среднего (m). Оценка статистической значимости различий производилась по методу ANOVA, использовался пакет Stat Soft Statistica 12.7 (Stat Soft Russia, Россия).

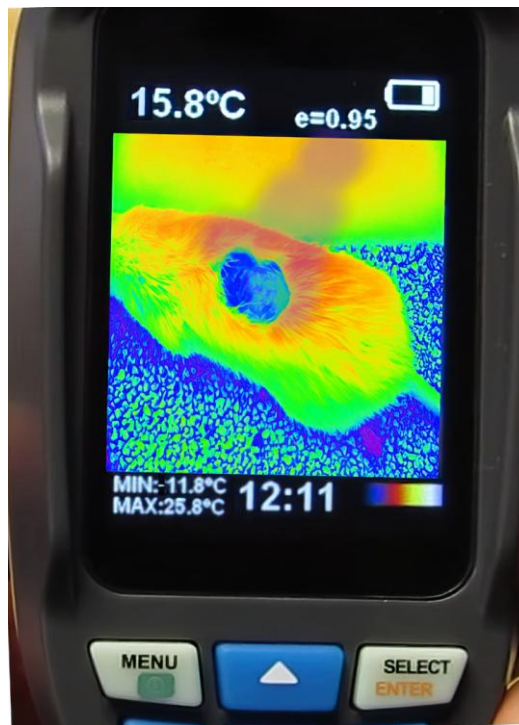


Рис. 2. Фототермометрия в процессе цифровой планиметрической фотоскопии, температура криоструи -96°C в 3 см от распылителя, температура раневых тканей не ниже -13°C во время обработки.

Результаты

Результаты, полученные при сравнительном наблюдении за группами жи-

вотных, представлены в таблице 1. Результаты планиметрических исследований представлены в таблице 2.

Таблица 1. Продолжительность признаков воспаления и регенераторных процессов в исследуемых группах

Исследуемый признак	Временной период фиксации сравняемого признака, сутки				Стат. критерии
	Контроль (n = 10)	МЛ (n = 10)	КВ (n = 10)	КВ + МЛ (n = 10)	
Гиперемия	$7,4 \pm 0,31$	$6,2 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,35$	$4,5 \pm 0,43$	$f_{\text{набл.}} = 15,54; p < 0,05$
Отек	$7,7 \pm 0,25$	$6,6 \pm 0,32$	$5,5 \pm 0,24$	$4,7 \pm 0,42$	$f_{\text{набл.}} = 20,55; p < 0,05$
Экссудация	$7,2 \pm 0,45$	$4,8 \pm 0,24$	$3,9 \pm 0,31$	$3,0 \pm 0,22$	$f_{\text{набл.}} = 25,73; p < 0,05$
Отторжение некротических тканей	$7,3 \pm 0,32$	$5,1 \pm 0,28$	$3,7 \pm 0,31$	$3,1 \pm 0,25$	$f_{\text{набл.}} = 21,64; p < 0,05$
Грануляция	$7,8 \pm 0,24$	$6,8 \pm 0,22$	$4,9 \pm 0,41$	$3,1 \pm 0,13$	$f_{\text{набл.}} = 21,42; p < 0,05$
Эпителизация	$5,4 \pm 0,36$	$3,8 \pm 0,33$	$3,0 \pm 0,24$	$2,0 \pm 0,3$	$f_{\text{набл.}} = 30,54; p < 0,05$

Примечание: МЛ — группа с обработкой мазью «Левомеколь»; КВ — группа с обработкой криовоздействием; КВ + МЛ — группа с сочетанием двух методов; для уровня значимости $\alpha = 0,05$, чисел степеней свободы 3 и 36 из таблицы распределения Фишера–Снедекора. $f_{\text{крит.}}(0,05; 3; 36) = 2,84$

Таблица 2. Изменение площади гиперемии, грануляций и эпителизации в исследуемых группах животных

Дата	Измеряемый признак	Площадь, на которой фиксируется изучаемый признак, мм ²				Стат. критерии
		Контроль (n = 10)	МЛ (n = 10)	КВ (n = 10)	КВ + МЛ (n = 10)	
3 сут.	гиперемия	58,2 ± 3	56,3 ± 3	57,4 ± 3	55,2 ± 3	f _{набл.} = 2,52; p > 0,05
	грануляция	1,2 ± 1	2 ± 1	4 ± 1	6 ± 1	f _{набл.} = 4,42; p < 0,05
5 сут.	гиперемия	47,2 ± 3	38,5 ± 3	30,3 ± 2	27,4 ± 2	f _{набл.} = 11,7; p < 0,05
	грануляция	4 ± 1	16 ± 2	30,4 ± 2	31,5 ± 2	f _{набл.} = 69,2; p < 0,05
7 сут.	грануляция	18,8 ± 2	26,5 ± 2	20,6 ± 2	28,4 ± 2	f _{набл.} = 6,8; p < 0,05
	эпителизация	2 ± 1	4 ± 1	10,4 ± 2	14,2 ± 2	f _{набл.} = 36,4; p < 0,05
9 сут.	грануляция	26,5 ± 2	25,5 ± 2	19,6 ± 2	14,6 ± 2	f _{набл.} = 28,4; p < 0,05
	эпителизация	3,5 ± 1	6,5 ± 1	10,4 ± 2	14,8 ± 2	f _{набл.} = 36,4; p < 0,05
11 сут.	грануляция	25 ± 2	20,5 ± 2	12,5 ± 2	8,4 ± 2	f _{набл.} = 12,9; p < 0,05
	эпителизация	5 ± 1	10,4 ± 2	18,3 ± 2	22,6 ± 2	f _{набл.} = 9,3; p < 0,05
13 сут.	эпителизация	14,3 ± 2	24,6 ± 2	31,2 ± 2	30,5 ± 2	f _{набл.} = 14,7; p < 0,05

Примечание: МЛ — группа с обработкой мазью «Левомеколь»; КВ — группа с обработкой криовоздействием; КВ + МЛ — группа с сочетанием двух методов; площадь моделируемой раны — 30 ± 2 мм²; для уровня значимости $\alpha = 0,05$, чисел степеней свободы 3 и 36 из таблицы распределения Фишера–Снедекора. $f_{\text{крит.}}(0,05; 3; 36) = 2,84$

В ходе исследования установлено статистически значимое более быстрое стихание и исчезновение гиперемии в основных группах ($p < 0,05$) по отношению к контрольной. Вместе с тем, сравнивая полученные результаты в группах с обработанными ранами статистически значимые различия ($p < 0,05$) установлены лишь между группой с использованием мази «Левомеколь» и группой с комбинированным воздействием. Аналогична тенденция динамики исчезновения паравульнарного отека: во всех группах с криовоздействием статистически значимо ($p < 0,05$) быстрее уменьшались явления отечности по сравнению с группой применения мази. Также установлена статистически значимая ($p < 0,05$) разница в динамике уменьшения и исчезновения экссудации при криовоздействии по сравнению с использованием антибактериального средства. Применение комбинированной обработки продемонстрировало статистически значимую ($p < 0,05$) более высокую эффективность по критерию скорости

уменьшения данного симптома воспаления, чем монотерапия криовоздействием.

Следует отметить, что зафиксирована даже большая выраженность эффекта от криовоздействия на рану, чем в первой фазе — активная грануляционная ткань распространялась по всей площади раны на 3 сут быстрее по сравнению с контрольной группой, и почти на 2 сут быстрее ($p < 0,05$), чем после использования мази.

Изменения в динамике раневого процесса, отмеченные во второй фазе, сохранились и в третьей фазе. Во всех основных группах произошло статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение темпов эпителизации, при этом в группах с применением криовоздействия темпы образования эпителия были статистически значимо выше по сравнению с животными, у которых в дебридменте использовалась мазь ($p < 0,05$).

Обсуждение

Нами предположено, что в основе выявленных особенностей лежит разница в

защищенности тканей макроорганизма от кратковременного воздействия сверхнизкими температурами в отличие от патогенных микроорганизмов. Азот обладает весьма низкой теплоемкостью, кратковременный контролируемый контакт его небольших объемов с тканями макроорганизма при свободном испарении достаточен для образования кратковременно наблюдаемого участка поверхностного криострупа, не оказывая сколь либо существенного повреждающего воздействия на рану. Микроорганизмы же не образуют структурных тканей и полностью подвержены перекристаллизационному повреждению локального криовоздействия [20]. Некоторая разница в эффекте уменьшения признаков воспаления между криовоздействием и антибактериальным средством может быть объяснена тем, что криоструп через короткое время отторгается, что способствует эвакуации из раны плохо отделяемого детрита тканей.

Вместе с тем, обнаруженное выраженное ускорение процессов грануляции и эпителизации предположительно вызвано активацией регенераторного клеточного депо, находящегося в покровных тканях. Сведения о подобном эффекте получены при изучении *in vitro* активизации репродукции за счет низкотемпературного шока тканей в срезах подкожной жировой клетчатки. В проведенном исследовании *in vivo* получен сходный эффект, что делает обоснованным углубленное изучение возмож-

ностей криовоздействия в плане активизации регенераторных возможностей тканей.

Заключение

В проведенном исследовании установлено, что использование криовоздействия приводит к быстрому стиханию признаков, активизирует процессы грануляции и эпителизации. При этом выявленные изменения статистически значимы как при сравнении хода заживления раны после обработки криовоздействием с естественным течением данного процесса без вмешательств, так и при сравнении динамики различий при использовании для обработки криовоздействия и антибактериального средства с местной активностью. Также в ходе исследования существенную эффективность продемонстрировала обработка с комбинацией воздействия жидким азотом и конвенционального антибактериального средства. Установленная амплификация эффектов дебридмента определяет рациональность углубленного изучения как непосредственно механизмов и эффективности криовоздействия для лечения гнойно-воспалительных заболеваний, так и путей возможностей потенцирования эффектов комбинаций криовоздействия с другими способами обработки. В целом, криовоздействие продемонстрировало себя как безопасное и эффективное средство обработки гнойных ран, что не препятствует и делает возможным проведение дальнейших клинических исследований.

Список источников

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. 2016. Vol. 388, № 10053. P. 1545–1602. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
2. Martinengo L., Olsson M., Bajpai R., et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies // *Annals of Epidemiology*. 2019. Vol. 29. P. 8–15. doi: [10.1016/j.annepidem.2018.10.005](https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.10.005)
3. Colenci R., Abbade L.P.F. Fundamental aspects of the local approach to cutaneous ulcers // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018. Vol. 93, № 6. P. 859–870. doi: [10.1590/abd1806-4841.20187812](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187812)
4. Lin S., Xie J., Yao X., et al. The Use of Cryotherapy for the Prevention of Wound Complications in the Treatment of Calcaneal Fractures // *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2018. Vol. 57, № 3. P. 436–439. doi: [10.1053/j.jfas.2017.08.002](https://doi.org/10.1053/j.jfas.2017.08.002)
5. Baust J.G., Gage A.A., Bjerklund Johansen T.E., et al. Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors // *Cryobiology*. 2014. Vol. 68, № 1. P. 1–11. doi: [10.1016/j.cryobiol.2013.11.001](https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2013.11.001)
6. Chen C., Garlich J., Vincent K., et al. Postoperative complications with cryotherapy in bone

- tumors // *Journal of Bone Oncology*. 2017. Vol. 7. P. 13–17. doi: [10.1016/j.jbo.2017.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jbo.2017.04.002)
7. Mandras N., Allizond V., Bianco A., et al. Antimicrobial efficacy of cryotreatment against *Enterococcus faecalis* in root canals // *Letters in Applied Microbiology*. 2013. Vol. 56, № 2. P. 95–98. doi: [10.1111/lam.12017](https://doi.org/10.1111/lam.12017)
8. Molina-Leyva A., Salvador-Rodriguez L., Martinez-Lopez A., et al. Effectiveness, safety and tolerability of drainage and punch-trocar-assisted cryoinsufflation (cryopunch) in the treatment of inflammatory acute fluid collections in hidradenitis suppurativa patients // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019. Vol. 33, № 5. P. e221–e223. doi: [10.1111/jdv.15406](https://doi.org/10.1111/jdv.15406)
9. Albu S., Trombitas V., Vlad D., et al. The influence of spray cryotherapy on wound healing following endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis // *The Laryngoscope*. 2016. Vol. 126, № 1. P. 25–32. doi: [10.1002/lary.25257](https://doi.org/10.1002/lary.25257)
10. Piana L.E., Garvey K.D., Burns H., et al. The Cold, Hard Facts of Cryotherapy in Orthopedics // *American Journal of Orthopedics*. 2018. Vol. 47, № 9. P. 1–4. doi: [10.12788/ajo.2018.0075](https://doi.org/10.12788/ajo.2018.0075)
11. Scandiffio R., Bozzi E., Ezeldin M., et al. Image-guided Cryotherapy for Musculoskeletal Tumors // *Current Medical Imaging*. 2021. Vol. 17, № 2. P. 166–178. doi: [10.2174/1573405616666200825162712](https://doi.org/10.2174/1573405616666200825162712)
12. Pagliarello C., Fabrizi G., di Nuzzo S. Cryoinsufflation for Hidradenitis Suppurativa: Technical Refinement to Prevent Complications // *Dermatologic Surgery*. 2016. Vol. 42, № 1. P. 130–132. doi: [10.1097/DSS.0000000000000572](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000572)
13. Irdani T., Fortunato A., Torre R. An ultra-rapid cryo-technique for complex organisms // *Cryobiology*. 2015. Vol. 71, № 3. P. 391–397. doi: [10.1016/j.cryobiol.2015.10.144](https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.10.144)
14. Klintberg I.H., Larsson M.E. Shall we use cryotherapy in the treatment in surgical procedures, in acute pain or injury, or in long term pain or dysfunction? — A systematic review // *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2021. Vol. 27. P. 368–387. doi: [10.1016/j.jbmt.2021.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2021.03.002)
15. Mirkhalili S.M., Ramazani A.S.A., Nazemidashtarjandi S. Mathematical study of probe arrangement and nanoparticle injection effects on heat transfer during cryosurgery // *Computers in Biology and Medicine*. 2015. Vol. 66. P. 113–119. doi: [10.1016/j.combiomed.2015.09.001](https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2015.09.001)
16. De Souza C.P., Lucas R., Ramadina R.H.R., et al. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis // *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2016. Vol. 18, № 2. P. 137–143. doi: [10.1177/1098612X15575777](https://doi.org/10.1177/1098612X15575777)
17. Taneja N., Gupta S., Gupta S. High-precision freezing in cryotherapy by using customized and pre-designed templates // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. Vol. 83, № 4. P. e281–e282. doi: [10.1016/j.jaad.2019.06.033](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.033)
18. Kılıç E., Uğur M. Effect of therapeutic hypothermia on superficial surgical site infection and postoperative pain in urgent abdominal surgery // *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*. 2018. Vol. 24, № 5. P. 417–422. doi: [10.5505/tjtes.2018.23345](https://doi.org/10.5505/tjtes.2018.23345)
19. Foltynski P., Ladyzynski P., Ciechanowska A., et al. Wound Area Measurement with Digital Planimetry: Improved Accuracy and Precision with Calibration Based on 2 Rulers // *PLoS One*. 2015. Vol. 10, № 8. P. e0134622. doi: [10.1371/journal.pone.0134622](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134622)
20. Gage A.A., Baust J.M., Baust J.G. Experimental cryosurgery investigations in vivo // *Cryobiology*. 2009. Vol. 59, № 3. P. 229–243. doi: [10.1016/j.cryobiol.2009.10.001](https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2009.10.001)

References

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–602. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
2. Martinengo L, Olsson M, Bajpai R, et al. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of Epidemiology*. 2019;29:8–15. doi: [10.1016/j.annepidem.2018.10.005](https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.10.005)
3. Colenci R, Abbade LPF. Fundamental aspects of the local approach to cutaneous ulcers. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018;93(6):859–70. doi: [10.1590/abd1806-4841.20187812](https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187812)
4. Lin S, Xie J, Yao X, et al. The Use of Cryotherapy for the Prevention of Wound Complications in the Treatment of Calcaneal Fractures. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2018;57(3):436–9. doi: [10.1053/j.jfas.2017.08.002](https://doi.org/10.1053/j.jfas.2017.08.002)
5. Baust JG, Gage AA, Bjerklund Johansen TE, et al. Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology*. 2014;68(1):1–11. doi: [10.1016/j.cryobiol.2013.11.001](https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2013.11.001)
6. Chen C, Garlich J, Vincent K, et al. Postoperative complications with cryotherapy in bone tumors. *Journal of Bone Oncology*. 2017;7:13–7. doi: [10.1016/j.jbo.2017.04.002](https://doi.org/10.1016/j.jbo.2017.04.002)
7. Mandras N, Allizond V, Bianco A, et al. Antimicrobial efficacy of cryotreatment against *Enterococcus*

- faecalis in root canals. *Letters in Applied Microbiology*. 2013;56(2):95–8. doi: [10.1111/lam.12017](https://doi.org/10.1111/lam.12017)
8. Molina–Leyva A, Salvador–Rodriguez L, Martínez–Lopez A, et al. Effectiveness, safety and tolerability of drainage and punch-trocar-assisted cryoinsufflation (cryopunch) in the treatment of inflammatory acute fluid collections in hidradenitis suppurativa patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019;33(5):221–3. doi: [10.1111/jdv.15406](https://doi.org/10.1111/jdv.15406)
 9. Albu S, Trombitas V, Vlad D, et al. The influence of spray cryotherapy on wound healing following endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope*. 2016;126(1):25–32. doi: [10.1002/lary.25257](https://doi.org/10.1002/lary.25257)
 10. Piana LE, Garvey KD, Burns H, et al. The Cold, Hard Facts of Cryotherapy in Orthopedics. *American Journal of Orthopedics*. 2018;47(9):1–4. doi: [10.12788/ajo.2018.0075](https://doi.org/10.12788/ajo.2018.0075)
 11. Scandiffio R, Bozzi E, Ezeldin M, et al. Image-guided Cryotherapy for Musculoskeletal Tumors. *Current Medical Imaging*. 2021;17(2):166–78. doi: [10.2174/1573405616666200825162712](https://doi.org/10.2174/1573405616666200825162712)
 12. Pagliarello C, Fabrizi G, di Nuzzo S. Cryoinsufflation for Hidradenitis Suppurativa: Technical Refinement to Prevent Complications. *Dermatologic Surgery*. 2016;42(1):130–2. doi: [10.1097/DSS.0000000000000572](https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000572)
 13. Irdani T, Fortunato A, Torre R. An ultra-rapid cryotechnique for complex organisms. *Cryobiology*. 2015;71(3):391–7. doi: [10.1016/j.cryobiol.2015.10.144](https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.10.144)
 14. Klintberg IH, Larsson ME. Shall we use cryotherapy in the treatment in surgical procedures, in acute pain or injury, or in long term pain or dysfunction? — A systematic review. *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2021;27:368–87. doi: [10.1016/j.jbmt.2021.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jbmt.2021.03.002)
 15. Mirkhalili SM, Ramazani ASA, Nazemidashtarjandi S. Mathematical study of probe arrangement and nanoparticle injection effects on heat transfer during cryosurgery. *Computers in Biology and Medicine*. 2015;66:113–9. doi: [10.1016/j.compbimed.2015.09.001](https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2015.09.001)
 16. De Souza CP, Lucas R, Ramadinha RHR, et al. Cryosurgery in association with itraconazole for the treatment of feline sporotrichosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2016;18(2):137–43. doi: [10.1177/1098612X15575777](https://doi.org/10.1177/1098612X15575777)
 17. Taneja N., Gupta S., Gupta S. High-precision freezing in cryotherapy by using customized and predesigned templates. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;83(4):e281–2. doi: [10.1016/j.jaad.2019.06.033](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.06.033)
 18. Kılıç E, Uğur M. Effect of therapeutic hypothermia on superficial surgical site infection and postoperative pain in urgent abdominal surgery. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*. 2018;24(5):417–22. doi: [10.5505/tjtes.2018.23345](https://doi.org/10.5505/tjtes.2018.23345)
 19. Foltynski P, Ladyzynski P, Ciechanowska A, et al. Wound Area Measurement with Digital Planimetry: Improved Accuracy and Precision with Calibration Based on 2 Rulers. *PLoS One*. 2015;10(8):0134622. doi: [10.1371/journal.pone.0134622](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134622)
 20. Gage AA, Baust JM, Baust JG. Experimental cryosurgery investigations *in vivo*. *Cryobiology*. 2009;59(3):229–43. doi: [10.1016/j.cryobiol.2009.10.001](https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2009.10.001)

Дополнительная информация

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Этика. Исследование выполнено в соответствии с международными принципами экспериментальной этики.

Информация об авторах:

✉ Павлов Александр Владимирович — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии, SPIN: 6899-3370, <http://orcid.org/0000-0002-1497-4231>, e-mail: necronimus@yandex.ru

Маскин Сергей Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, SPIN: 1031-1417, <http://orcid.org/0000-0002-5275-4213>, e-mail: maskins@bk.ru

Иголкина Любовь Александровна — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной хирургии, SPIN: 1744-2917, <https://orcid.org/0000-0003-1409-6165>, e-mail: igolkinal@mail.ru

Вклад авторов:

Павлов А. В. — сбор материала, анализ полученного материала, написание текста рукописи.

Маскин С. С. — разработка концепции и дизайна исследования.

Funding. The authors declare no funding for the study.

Ethics. The study was carried out in accordance with the international principles of experimental ethics.

Information about the authors:

✉ Aleksandr V. Pavlov — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Surgery, SPIN: 6899-3370, <http://orcid.org/0000-0002-1497-4231>, e-mail: necronimus@yandex.ru

Sergey S. Maskin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, SPIN: 1031-1417, <http://orcid.org/0000-0002-5275-4213>, e-mail: maskins@bk.ru

Lyubov' A. Igolkina — MD, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Hospital Surgery, SPIN: 1744-2917, <https://orcid.org/0000-0003-1409-6165>, e-mail: igolkinal@mail.ru

Contribution of the authors:

Pavlov A. V. — collection of material, analysis of the received material, writing the text of the manuscript;

Maskin S. S. — development of the concept and design of the study;

Иголкина Л. А. — обзор публикаций по теме статьи.
Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность
за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии
конфликта интересов.

Igolkina L. A. — review of publications on the topic of the article.
Approval of the final version of the article, responsibility for the
integrity of all parts of the article all authors.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.