

# МЕДИКО – БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 616.5-001.4-001.18-003.9

## МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАН, ВЫЗВАННЫХ КРИОДЕСТРУКЦИЕЙ

## MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF WOUNDS CAUSED BY CRYODESTRUCTION

Г.А. Ковалев<sup>1</sup>, И.О. Ищенко<sup>1</sup>, О.В. Наумова<sup>2</sup>, Б.П. Сандомирский<sup>1</sup>  
G.A. Kovalov<sup>1</sup>, I.O. Ischenko<sup>1</sup>, O.V. Naumova<sup>2</sup>, B.P. Sandomirsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт проблем криобиологии и криомедицины Национальной академии наук Украины  
Украина, 61015, г. Харьков, ул. Переяславская, 23

<sup>2</sup>Харьковский национальный медицинский университет Министерства охраны здоровья Украины,  
Украина, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4

<sup>1</sup>Institute of problems of a cryobiology and cryomedicine of National academy of Sciences of Ukraine  
Ukraine, 61015, Kharkov, Pereyaslavskaya St., 23

<sup>2</sup>Kharkov National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine  
Ukraine, 61022, Kharkov, Lenin Avenue, 4

E-mail: kovalyovhome@ukr.net, naumova\_olga1@male.ru

**Ключевые слова:** криовоздействие, кожа, раны, деструкция, репарация.  
**Key words:** cryoexposure, skin, wounds, destruction, reparation.

**Аннотация.** Статья посвящена изучению морфологических проявлений некротизации и репарации тканей после криодеструкции кожи охлаждаемым криоапликатором ( $t = -195^{\circ}\text{C}$ ). Работу выполняли на крысах «Сфинкс», изучение ран проводили на 7- и 14-е сутки после криодеструкции.

Показано, что контактное криовоздействие приводит к тяжелому повреждению не только кожи и ее придатков, но и глубже лежащих тканей, что проявляется некрозом эпидермиса, дермы, гиподермы, мышечной ткани, нервных волокон и сопровождается выраженным вторичным ишемическим повреждением тканей, прилежащих к зоне крионекроза. Репарация ран проявляется краевой эпителизацией, формированием пласта созревающей грануляционной ткани на участках, прилежащих к зоне криодеструкции. Функциональная и пролиферативная активность клеточных элементов зоны регенерата увеличивается по направлению к поверхности раны.

Полученные результаты могут быть использованы при усовершенствовании существующих и разработке новых методик криохирургического лечения новообразований кожи.

**Resume.** The article is devoted to morphological manifestations of tissue necrosis and their subsequent repair after skin cryodestruction by cryo-cooled applicator ( $t = -195^{\circ}\text{C}$ ). Wounds was studied at 7 and 14 days after cryodestruction in rats "Sphinx".

It is shown that the contact cryoexposure leads to severe damage not only the skin and its appendages, but also deeply lying tissues, which is manifested by necrosis of the epidermis, dermis, hypodermis, muscle, nerve fibers, and is accompanied by a pronounced secondary ischemic tissue damage, adjacent to the area cryonecrosis. Wound repair appears marginal epithelization, the formation of the stratum maturing granulation tissue in areas adjacent to the zone of cryodestruction. Functional and proliferative activity of cellular elements in regenerate zone increases towards the surface of the wound.

The results can be used to improve existing and develop new methods of cryosurgical treatment of tumors of the skin.

## Введение

Повреждение тканей холодом чаще всего ассоциируется с влиянием атмосферных явлений. Это логично вытекает из того факта, что большая часть территории нашей планеты имеет климатические условия, допускающие возникновение холодовых повреждений. В тоже время, несмотря на то, что криогенный метод используется для лечения широкого круга заболеваний кожи, ранам, возникающим после применения криохирургических методов лечения, уделяется недостаточное внимание.

Одним из основных способов криодеструкции является применение аппликаторов, имеющих низкую температуру [Andrews, 2004; Gangy, 2009; Tatliet al, 2010]. Поскольку решающими факторами, которые определяют успех криодеструкции, являются скорость, длительность и конечная температура охлаждения [Gageet al, 2009; Гюнтер, 2010; Zimmerman, Crawford, 2012], наиболее надежные результаты при разрушении тканей достигаются в случае использования активных криоинструментов (с непрерывно охлаждаемой рабочей зоной аппликатора). Пассивные криоинструменты не могут обеспечить стабильную температуру криовоздействия, что значительно суживает область их применения в практической криохирургии. Однако, в большинстве экспериментальных работ, посвященных контактному низкотемпературному повреждению кожи, применяли пассивные криоинструменты, которые предварительно охлаждали в хладагенте [Бойко и др., 2010; Клименко, Леонтьева, 2011; Леонтьева и др., 2011; Богатирьова и др., 2012; Лазаренко и др., 2013].

Таким образом, имеется потребность в изучении воспалительного и репаративного процессов после криодеструкции кожи активными криоинструментами.

### Цель

Цель работы – оценить морфологические проявления деструкции и репарации тканей после криодеструкции кожи непрерывно охлаждаемым криоаппликатором.

Объекты и методы исследования. Работу выполняли на крысах «Сфинкс» в соответствии с требованиями комитета по биоэтике ИПКиК НАН Украины, согласованными с директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22. 09. 2010 [Directive 2010/63/EU, 2010]. Холодовые раны моделировали на латеральной поверхности бедра. Использовали криоинструмент с активно охлаждаемым аппликатором ( $t=-195^{\circ}\text{C}$ , диаметр –8 мм). Длительность криовоздействия составляла 60 с. Выбор времени экспозиции обусловлен тем, что оно позволяет добиться промораживания тканей достаточного для гибели большинства патологических образований кожи [Gage et al., 2009; Zimmerman, 2012]. Гистологическое изучение ран проводили на 7- и 14-е сутки после криодеструкции. Материал фиксировали в 10%-ом растворе нейтрального формалина, подвергали спиртовой проводке и парафиновой заливке, готовили срезы толщиной 5-6 мкм.

Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, фукселином по Вейгерту с докрасиванием пикрофусином по ван Гизон [Коржевский, Гиляров, 2010]. Дезоксинуклеопротеиды (ДНП) выявляли реакцией по Фельгену-Россенбеку, рибонуклеопротеиды (РНП) – реакцией по Браше, нейтральные гликозаминогликаны (ГАГ) – с помощью ШИК-реакции [Коржевский, Гиляров, 2010].

### Результаты

Микроскопически при изучении препаратов контрольной группы на 7-е сутки эксперимента в зоне криовоздействия определяется обширный очаг некроза кожи, подкожной клетчатки и подлежащей мышечной ткани с диффузно-очаговой лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 1).

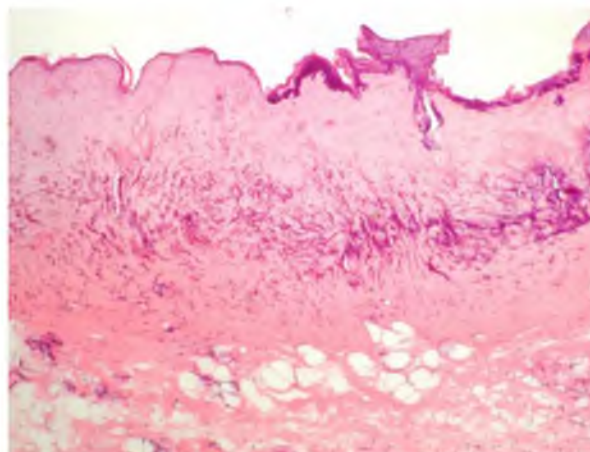


Рис. 1. Глубокие деструктивные изменения кожи, подкожной клетчатки и мышечного слоя в зоне криовоздействия, 7-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, x100

Fig. 1. Profound destructive changes in skin, subcutaneous tissue and muscle layer in the area of cryoimpact, the 7th day. Hematoxylin & Eosin stain, x100

Эпидермис, как правило, отсутствует или визуализируется в виде тонкой бесструктурной эозинофильной полосы со скоплениями базофильного материала из осколков разрушенных ядер. На некоторых участках определяются свободно лежащие мелкие, слабо базофильные ядра. Реакция

Фельгена-Россенбека негативная или слабо положительная. Реакция Браше не определяется. Роговой слой большей частью отсутствует, сохранившиеся роговые чешуйки плотные, тонкие. При ШИК-реакции базальная мембрана эпидермиса не визуализируется.

Подлежащая дерма представлена слабо эозинофильным и пикринофильным тканевым детритом со скоплениями свободно лежащего хроматина. В зоне детрита отсутствует дифференцировка на слои, не визуализируются соединительнотканые структуры, встречаются очаги расплавления ткани с образованием многочисленных мелких кист (вакуолизация соединительной ткани). Придатки кожи и сосуды разрушены. Реакции на ДНП, РНП, ШИК-реакция во всех структурных элементах дермы отрицательные.

Ткань гиподермы представлена эозинофильными некротическими массами с диффузно-очаговым расположением свободно лежащих осколков ядер, визуализируются обрывки слабо фуксинофильных коллагеновых волокон, группы безъядерных адипозоцитов с размытыми границами. Подлежащие мышечные волокна со стертыми границами, лишены ядер, слабо эозинофильная цитоплазма гомогенная, без поперечной исчерченности, гликоген не обнаруживается. Межмышечная строма отечна, соединительнотканые волокна слабо фуксинофильны, разволокнены. Нервные стволы разрушены. Стенки сосудов гиподермы и мышечного слоя гомогенные, бесструктурные, без эндотелиальной выстилки. Базальная мембрана сосудов при ШИК-реакции не визуализируется. Просветы вен расширены, заполнены гемолизированными форменными элементами крови. В части сосудов обнаруживаются рыхлые тромбы. Реакции на ДНП и РНП во всех структурных элементах отрицательная.

В прилежащих к зоне некроза верхних отделах кожи появляются признаки репаративной регенерации (рис. 2).

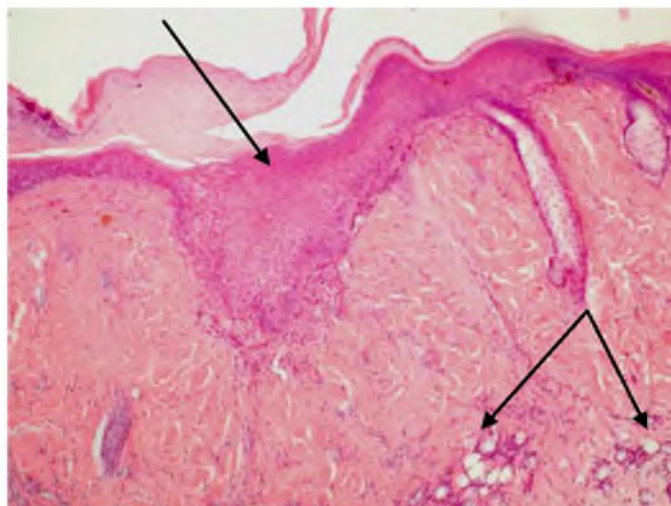


Рис. 2. Пограничная с зоной криовоздействия кожа. Очаговая гиперплазия эпидермиса. Очаги вторичного стромального некроза в глубоких отделах дермы, 7-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, x100

Fig. 2. The skin adjacent to cryoimpact area. Focal hyperplasia of the epidermis. Foci of secondary stromal necrosis in the deep parts of the dermis, the 7th day. Hematoxylin & Eosin stain, x100

Эпидермис неравномерной толщины с увеличением количества рядов эпидермоцитов за счет шиповатого слоя (4-5 рядов). В краях эпидермального пласта и дистальнее зоны некроза отмечается очаговая гиперплазия эпидермиса с увеличением количества рядов клеток до 10-20. В локусах гиперплазии в большинстве клеток базального и в части шиповатого слоя встречаются фигуры митоза, реакция на ДНП в ядрах умеренно или хорошо выражена. Реакция на РНП выражена слабо или умеренно. Базальная мембрана слабо ШИК-позитивна, выражена неравномерно. Наряду с явлениями пролиферативной активности эпидермиса, в нем отмечаются дистрофические изменения. В некоторых клетках преимущественно базального слоя наблюдается вакуолизация цитоплазмы. Местами пространства между клетками шиповатого слоя расширены за счет отека и выглядят оптически пустыми (спонгиоз). Роговой слой утолщен (гиперкератоз), рыхлый, в части роговых чешуек сохраняются ядра (паракератоз).

В дерме репаративный процесс характеризуется прежде всего формированием в основании очагов гиперплазии эпидермиса островков грануляционной ткани, состоящей из новообразованных сосудов разного диаметра, окруженных тонкими коллагеновыми волокнами, многочисленными фибробластами с примесью полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов, гистиоцитов. В подлежащих тканях имеют место выраженные дисциркуляторные и дистрофические изменения с формированием очаговых вторичных некрозов, признаки слабо выраженной регенераторной активности.

Дерма без дифференцировки на сосочковый и сетчатый слои, представлена огрубевшими фуксинофильными коллагеновыми и тонкими эластическими волокнами, расположенными без определенной ориентации. Встречаются многочисленные небольшие очаги стромальных некрозов с гомогенизацией, фрагментацией и вакуолизацией коллагеновых волокон и группы фрагментированных мышечных волокон с некробиотическими изменениями, с перифокальной круглоклеточной инфильтрацией. Мышечные волокна с пикнозом ядер, набухшей слабо эозинофильной цитоплазмой, очаговой потерей поперечной исчерченности. При ШИК–реакции гликоген в миоцитах не выявляется. Нервные стволы со слабо фуксинофильной капсулой. Нервные клетки со слабо базофильной набухшей цитоплазмой, округлыми или несколько вытянутыми ядрами, умеренно окрашиваемыми основными красителями. Сосуды с оптически пустыми или заполненными гемолизатом просветами, с фибриноидными изменениями стенки, кариопикнозом и очаговой десквамацией эндотелия. Сосудистая базальная мембрана ШИК–негативна.

Репаративный процесс слабо выражен - изредка визуализируются мелкие островки грануляционной ткани, состоящей из новообразованных полнокровных сосудов капиллярного типа. Стенка их представлена тонкой слабо ШИК–положительной непрерывной базальной мембраной с лежащими на ней набухшими эндотелиоцитами со слабо базофильной цитоплазмой и округлым умеренно базофильным ядром. Между сосудами располагаются фибробласты, макрофаги, единичные тучные клетки и нейтрофилы.

На значительном удалении от зоны повреждения в области гиподермы визуализируется широкий пласт рыхлой грануляционной ткани, распространяющийся под периферические отделы некротического детрита и частично отграничивающий его от неповрежденных тканей. В центральном отделе некротические массы отделены от подлежащих тканей клеточным инфильтратом, состоящим главным образом из нейтрофилов с незначительной примесью макрофагов. Зона регенерата представлена сетью из нежных фуксинофильных коллагеновых волокон, местами складывающимися в тонкие короткие пучки, между которыми определяются многочисленные горизонтально ориентированные фибробласты с округлым или овальным ядром со слабо выраженной реакцией на ДНП и выраженной реакцией на РНП в цитоплазме; встречаются многочисленные гистиоциты, лимфоциты, полиморфноядерные лейкоциты (рис. 3).

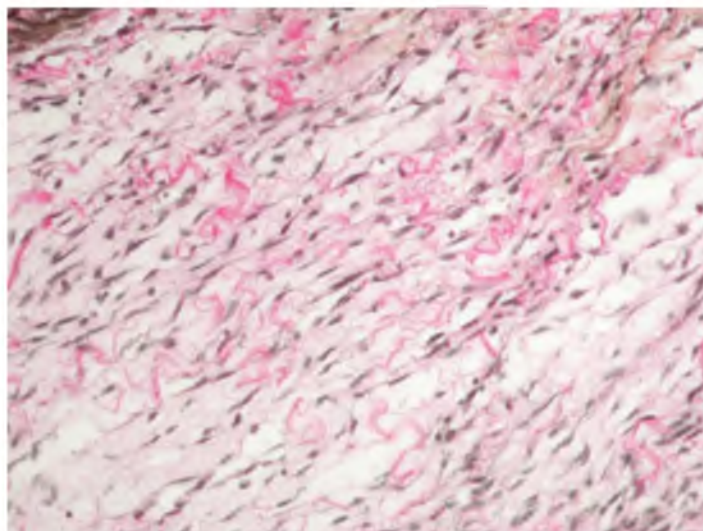
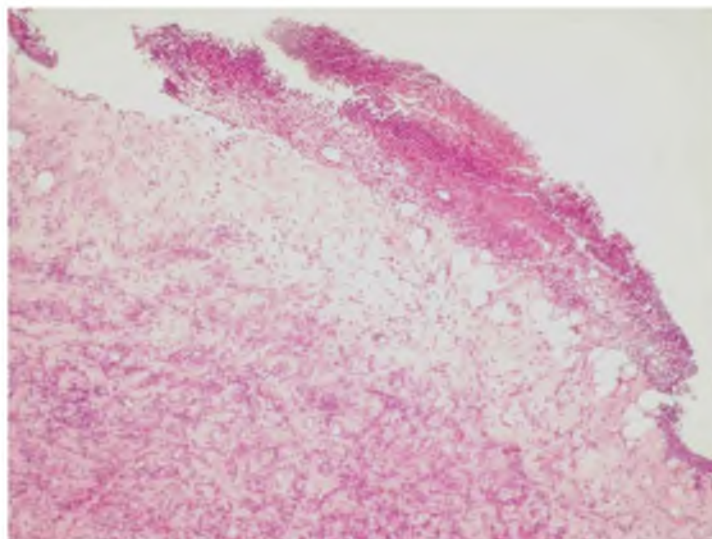


Рис. 3. Слой горизонтально ориентированных фибробластов зоны регенерата, 7-е сутки.  
Окраска по ван Гизон, x400

Fig. 3. Layer of horizontally oriented fibroblasts in regenerate area, the 7th day. Van Gieson's stain, × 400

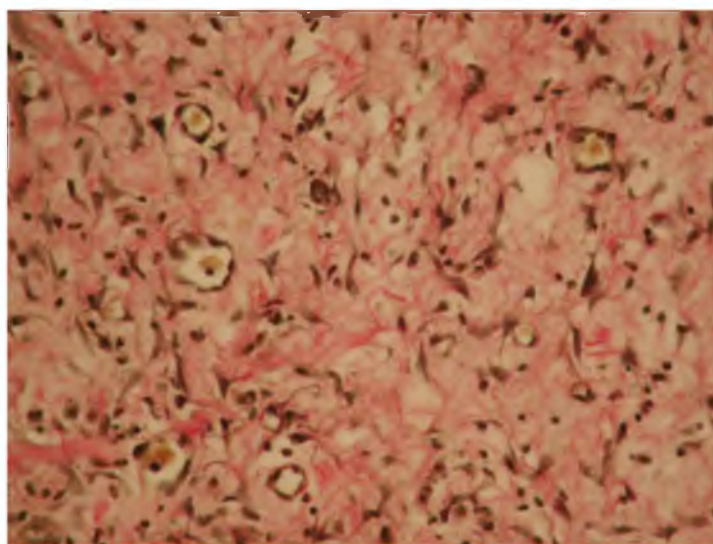
На 14-й день эксперимента отмечается положительная динамика течения репаративного процесса – микроскопическая картина тканей в зоне предшествующего криовоздействия в сравнении с предыдущим сроком характеризуется уменьшением площади некротического детрита, очагово-диффузно инфильтрированным полиморфноядерными лейкоцитами (рис. 4).

Сформирована четкая демаркационная зона, которая отграничивает некротический детрит от окружающих тканей и визуализируется в виде широкого пласта созревающей грануляционной ткани (рис. 5).



*Рис. 4.* Зона некроза с диффузной лейкоцитарной инфильтрацией, мелкими островками грануляционной ткани. Вростание эпидермиса под некротические участки, 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, x100  
*Fig. 4.* Zone of necrosis with diffuse leukocyte infiltration, small islands of granulation tissue. Ingrowth of epidermis under necrotic areas, the 14th day. Hematoxylin & Eosin stain, x100

В верхних отделах грануляционная ткань представлена островками, состоящими из тонкостенных сосудов и тяжей фибробластов, врастающих между обрывками коллагеновых и мышечных волокон некротизированных тканей. Сосуды грануляционной ткани, очагово имеют вертикальную ориентацию. Ниже расположен слой, состоящий из горизонтально ориентированных фибробластов, рыхлых фуксинофильных коллагеновых волокон, которые в периферических отделах складываются в тонкие пучки. Здесь же располагаются тонкостенные сосуды, лимфоциты, макрофаги, немногочисленные фиброциты. Плотность фибробластов по сравнению с предыдущим сроком снижена. В фибробластах интенсивность реакции Браше в цитоплазме, характеризующей белковосинтетические процессы, и реакции Фельгена-Россенбека в ядре, свидетельствующей о пролиферативной активности клеток, нарастает по направлению к верхним отделам зоны регенерата.



*Рис. 5.* Созревающая грануляционная ткань, 14-е сутки. Окраска по ван Гизон, x400.  
*Fig. 5.* Maturing granulation tissue, the 14th day. Van Gieson's stain, x 400.

Сосуды в зоне регенерата распределены неравномерно, разного калибра, некоторые с явлениями запустевания. Сосудистая базальная мембрана тонкая, непрерывная, умеренно ШИК-положительная. Эндотелий, лежащий на ней, со слабо базофильной набухшей цитоплазмой с выраженной реакцией на РНП, ядро клеток умеренно воспринимает основные красители, имеет округлую или овальную форму, интенсивность реакции на ДНП слабо выражена. Продолжается эпидермизация раневого дефекта. Эпидермис неравномерной толщины с пальцевидными утолщениями в краях и локусами гиперплазии с признаками пролиферативной и синтетической активности в клетках ба-

зального слоя (фигуры митоза, гиперхромия ядер с выраженной реакцией на ДНП и РНП в цитоплазме). Количество рядов клеток шиповатого слоя варьирует от 2-3 до 6-10 в очагах гиперплазии. В последних сохраняются дистрофические изменения в виде очагового спонгиоза, гипер- и паракератоза. В основании локусов гиперплазии эпидермиса расположены островки созревающей грануляционной ткани (рис. 6). Вне их, при окраске по Вейгерту определяется тонкий слой параллельно лежащих фуксинофильных коллагеновых волокон и тонких эластических волокон, между которыми обнаруживаются очаговые скопления фибробластов.

Нижележащие коллагеновые волокна дермы грубые, неравномерно фуксинофильные, с очаговой пролиферацией фибробластов между ними. Как и в предыдущем сроке во всех наблюдениях в тканях, прилежащих к зоне регенерата, обнаруживаются разного размера очаги вторичного стромального некроза в виде фрагментированных гомогенных волокнистых структур, набухших мышечных и нервных волокон, групп адипозоцитов с явлениями кариолизиса. Очаги некроза окружены демаркационной зоной с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов, наличием макрофагов, многочисленных лимфоцитов.

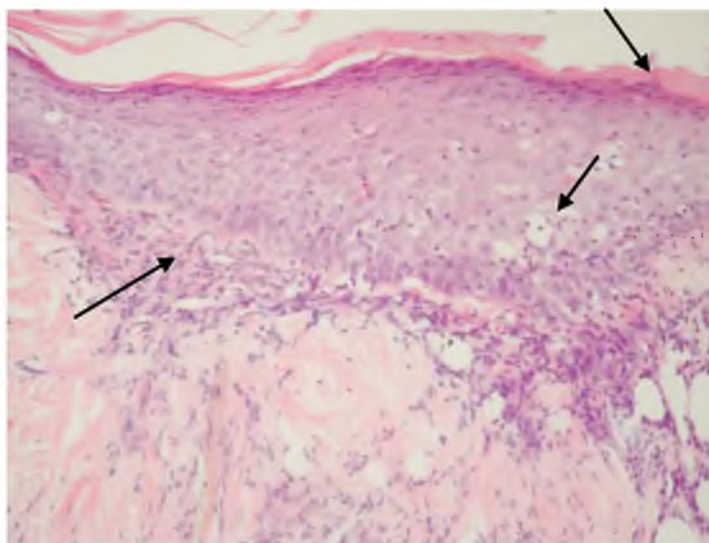


Рис. 6. Гипер- и паракератоз, очаговый спонгиоз в очаге гиперплазии эпидермиса.

Островки созревающей грануляционной ткани, 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, х200

Fig. 6. Hyper- and parakeratosis, focal spongiosis in the area of hyperplasia of the epidermis. Islands of maturing granulation tissue, the 14th day. Hematoxylin & Eosin stain, x200

### Обсуждение результатов

Патоморфоз раневого процесса во многом определяется особенностями повреждающего фактора. Известно, что локальная холодовая травма вызывает альтеративные изменения тканей, обусловленные как непосредственно действием патогенного фактора, так и вторичным ишемическим повреждением структурных компонентов тканей в зоне криовоздействия [Gage et al., 2009; Померанцев, 2011].

Данные микроскопического исследования холодových ран показали, что к 7-ым суткам эксперимента в зоне криовоздействия преобладали явления первой фазы раневого процесса – травматической. Имели место выраженные дисциркуляторные нарушения, формирование обширной зоны ишемического некроза эпидермиса, дермы, гиподермы и мышечной ткани, отграниченной от окружающих тканей в глубоких отделах лейкоцитарным с примесью макрофагов валом. Известно, что полиморфноядерные нейтрофилы осуществляют фагоцитоз микробов, секретируют антибактериальную субстанцию, лизоцим, кислые лизосомные гидролазы, коллагеназу и эластазу, тем самым способствуя очищению раны и ее последующему заживлению. Макрофаги осуществляют не только функцию очищения раны путем фагоцитоза некротических масс, но и обладают бактерицидной активностью, а также секретируют цитокины, стимулирующие пролиферацию фибробластов и продукцию ими коллагена [Савельев, Кириенко, 2008; Demidova-Rice et al., 2012b].

Поскольку ткани, лежащие под аппликатором криоинструмента, характеризуется наибольшими скоростью и глубиной охлаждения, понятно, что именно в них преобладают явления «первичного» низкотемпературного повреждения. В первую очередь, альтерация реализуется за счет механического повреждения тканей (пучение, смещение, образование трещин), по мере продвижения ледяного фронта. Кроме того, в процессе кристаллизации и рекристаллизации происходит травмирование клеток и клеточных органелл острыми краями кристаллов льда, возникают «эффекты

растворов», связанные с повышением концентрации растворенных веществ, пропорциональным количеству образованного льда [Tatli et al., 2010; Померанцев, 2011; Шафранов и др., 2012]. Ишемическое повреждение тканей обусловлено дисциркуляторными нарушениями преимущественно в веноулярном отделе гемодисциркуляторного русла которые характеризуются полным разрушением мелких сосудов, спазмом и последующим парезом сосудов среднего диаметра с развитием реологических нарушений в виде стаза, агрегации форменных элементов крови и тромбообразования [Gangu, 2009; Шафранов и др., 2012; Zimmerman, 2012]. Блокада микрогемодинамики обуславливает нарастание дисметаболических процессов и развитие вторичных деструктивных изменений в тканях.

В то же время, помимо вышеописанных морфологических проявлений, на 7-е сутки наблюдения имеются признаки новообразования соединительной ткани. Этот процесс, по-видимому, начинается из отдаленных от зоны некроза участков гиподермы и характеризуется пролиферацией клеток фибробластического дифферона. К описываемому сроку, в периферических отделах глубоких слоев раны в области гиподермы сформирован пласт горизонтальных фибробластов с выраженной синтетической и пролиферативной активностью. Между клетками соединительной ткани визуализируются тонкие коллагеновые волокна, появляются островки новообразованных сосудов с гистохимическими признаками функциональной активности эндотелия.

Повышение синтетической и пролиферативной активности фибробластов после травм кожи обеспечивают продукты распада тканей, свободные радикалы, гистамин, а позже большая группа ростовых факторов. Фибробласты в свою очередь синтезируют протеазы (коллагеназу, гиалуронидазу, эластазу), тромбоцитарный фактор роста, TGF- $\alpha$ , эпидермальный фактор роста, коллаген, эластин и др. [Demidova-Rice et al., 2012a, b]. Гиподерма, обладая трофической и пластической функцией, является зоной хоуминга и формирования прогениторов развития микрососудов и миофибробластов, которые играют существенную роль в репарации дермы. Миофибробласты обеспечивают контракцию молодой соединительной ткани, определяют пространственную ориентацию формирующихся коллагеновых волокон [Demidova-Rice et al., 2012a]. Новообразованные сосуды обеспечивают рост грануляционной ткани, служат для пластического и энергетического обеспечения пролиферативной и биосинтетической деятельности клеток.

В пограничных с зоной некроза тканях дисциркуляторные нарушения обуславливают дистрофические изменения тканей с развитием очаговых стромальных некрозов дермы, мышечных и нервных волокон. В очагах поверхностных дефектов дермы наблюдалось заполнение их грануляционной тканью с локальной компенсаторной гиперплазией эпидермиса. Наблюдаемая начинающаяся эпидермизация раневого дефекта осуществляется за счет усиления пролиферативной и синтетической активности клеток базального слоя и, по-видимому, ускорения их миграции вдоль базальной мембраны. Выявленные дистрофические процессы (гиперкератоз, паракератоз, вакуольная дистрофия, спонгиоз), по нашему мнению, связаны с нарушением трофики новообразованного эпидермиса вследствие дисциркуляторных изменений в подлежащих тканях и несостоятельностью его базальной мембраны.

К 14-ым суткам в изучаемой зоне наблюдается положительная динамика репаративного процесса – уменьшается площадь раневой поверхности, продолжают регенерация эпидермиса, новообразование и созревание грануляционной ткани, то есть начинает преобладать вторая фаза раневого процесса. Сформированный пласт созревающей новообразованной соединительной ткани в нижних отделах характеризуется наличием горизонтальных фибробластов и накоплением коллагеновых волокон, причем плотность фибробластов, их синтетическая и пролиферативная активность снижается по сравнению с предыдущим сроком. Здесь же отмечается неравномерное распределение сосудов разного калибра, признаки их запустевания. Верхние отделы пласта грануляционной ткани состоят из островков тонкостенных сосудов, очагово вертикально ориентированных, и тяжелей фибробластов, врастающих между обрывками коллагеновых и мышечных волокон сохраняющегося некротического детрита. Гистохимически в фибробластах и эндотелиоцитах наблюдаются интенсивные белоксинтетические процессы, митотическая активность фибробластов.

В прилежащих тканях сохраняются очаговые пролиферативно-дистрофические изменения новообразованного эпидермиса и локусы вторичных деструктивно-воспалительных нарушений в нижележащих тканях.

### Выводы

Контактное воздействие непрерывно охлаждаемым криоапликатором с температурой  $-195^{\circ}\text{C}$  в течении 60 с. приводит к тяжелому повреждению не только кожи и ее придатков, но и глубжележащих тканей, что проявляется некрозом эпидермиса, дермы, гиподермы, мышечной ткани, нервных волокон и сопровождается выраженным вторичным ишемическим повреждением тканей, прилежащих к зоне крионекроза. Репарация ран проявляется краевой эпителизацией, формированием пласта созревающей грануляционной ткани на участках, прилежащих к зоне криодеструкции. Функциональная и пролиферативная активность клеточных элементов зоны



регенерата увеличивается по направлению к поверхности раны.

Полученные результаты могут быть использованы при усовершенствовании существующих и разработке новых методик криохирургического лечения новообразований кожи.

Перспективой дальнейших исследований может явиться изучение особенностей формирования и ремоделирования соединительной ткани в отдаленные сроки после криодеструкции кожи.

### Список литературы References

Бойко В.В. и др. 2010. Изучение морфологических особенностей в тканях экспериментальных животных при моделировании холодовой травмы. Вестник морфологии, 16(3): 526–529.

Bojko V.V. i dr. 2010. Izuchenie morfologicheskikh osobenno-stej v tkanjah jeksperimental'nyh zhiivotnyh pri modelirovanii holodovoj travmy. Vestnik morfo-logii, 16(3): 526–529 (in Russian).

Гюнтер В.Э. 2010. Пористо-проницаемые криоапликаторы из никелида титана в медицине. 9: Т., МИЦ, 306.

Gjunter V.Je. 2010. Poristo-pronicaemye krioaplikatory iz nikelida titana v medicine. 9: T., MIC, 306. (in Russian).

Клименко Н.А., Леонтьева Л.В. 2011. Морфологическая характеристика динамики воспалительно-репаративного процесса после локальной холодовой травмы в условиях острой и хронической алкогольной интоксикации. Медицина сьогодні і завтра, 3: 33–38.

Klimenko N.A., Leont'eva L.V. 2011. Morfologicheskaja harakteristika dinamiki vospali-tel'no-reparativnogo processa posle lokal'noj holodovoj travmy v uslovijah ostroj i hronicheskoiy alkogol'noj intoksikacii. Medicina s'ogodni i zavtra, 3: 33–38. (in Russian).

Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. 2010. Основы гистологической техники. СПб., СпецЛит, 95.

Korzhevskij D.Je., Giljarov A.V. 2010. Osnovy gistologicheskoiy tehniki. SPb., SpecLit, 95 (in Russian).

Лазаренко В.А. и др. 2013. Комбинированное фармакологическое лечение контактного отморожения в эксперименте. Вестник экспериментальной и клинической хирургии, 6(1): 45–49.

Lazarenko V.A. i dr. 2013. Kombinirovannoe farmakologi-cheskoe lechenie kontaktnogo otmorozhenija v jeksperimente. Vestnik jeksperimental'noj i klinicheskoiy hirurgii, 6(1): 45–49. (in Russian).

Леонтьева Л.В. и др. 2011. Концентрация цитокинов в сыворотке крови крыс при локальной холодовой травме и на фоне алкогольной интоксикации. Харківська хірургічна школа, 6: 64–67.

Leont'eva L.V. i dr. 2011. Koncentracija citokinov v syvorotke krovi krysv pri lokal'noj holodovoiy travme i na fone alkogol'noj intoksikacii. Harkivs'ka hirurgichna shkola, 6: 64–67 (in Russian).

Померанцев О.Н. 2011. Криогенный метод лечения доброкачественных образований в дерматовенерологии. Вестник последиplomного медицинского образования, 4: 70–73.

Pomerancev O.N. 2011. Kriogennyj metod lechenija dobrokachestvennyh obrazovanij v derma-tovenerologii. Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovanija, 4: 70–73. (in Russian).

Савельев В.С., Кириенко А.И. 2008. Клиническая хирургия: национальное руководство. 1: М., ГЭОТАР-Медиа, 864.

Savel'ev V.C., Kirienko A.I. 2008. Klinicheskaja hirurgija: nacional'noe rukovodstvo. 1: M., GJeOTAR-Media, 864 (in Russian).

Шафранов В.В. и др. 2012. Механизм разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции. Вестник Российской академии естественных наук, 1: 68–76.

Shafranov V.V. i dr. 2012. Mehanizm razrushenija biologiche-skih tkanej pri lokal'noj kriodestrukcii. Vestnik Rossijskoj akademii estestvennyh nauk, 1: 68–76 (in Russian).

Богатирьова О.О. та інші. 2012. Вплив екстрактів криоконсервованих фрагментів селезінки свиней та шкіри поросят на лейкоцитарний профіль крові щурів з холодовою травмою шкіри. Проблеми криобіології, 22(1): 97–103.

Bogatir'ova O.O. ta inshi. 2012. Vpliv ekstraktiv kriokonservo-vanih fragmentiv selezinki svinej ta shkiri porosjat na lejkocitarnij profil' krovi shhuriv z holo-dovoju travmoju shkiri. Problemy kriobiologii, 22(1): 97–103 (in Ukrainian).

Andrews M.D. 2004. Cryosurgery for common skin conditions. American Family Physician, 69(10): 2365–2372.

Demidova-Rice T. et al. 2012. Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 1: Normal and Chronic Wounds: Biology, Causes, and Approaches to Care. Advances in Skin & Wound Care, 25(7): 304–314.

Demidova-Rice T. et al. 2012. Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 2: Role of Growth Factors in Normal and Pathological Wound Healing: Therapeutic Potential and Methods of Delivery. Advances in Skin & Wound Care, 25(8): 349–370.

Directive 2010/63/EU of the European parliament and of the council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. 2010. Official Journal of the European Union, L 276: 33–79.

Gage A.A. et al. 2009. Experimental cryosurgery investigations in vivo. Cryobiology, 59(3): 229–243.

Gangy A. 2009. Percutaneous Spinal Tumor Management. Neuroradiology Journal, 22(1): 131–139.

Tatli S. et al. 2010. Percutaneous cryoablation techniques and clinical applications. Diagnostic and Interventional Radiology, 16(1): 90–95.

Zimmerman E., Crawford P. 2012. Cutaneous cryosurgery. American Family Physician 86(12): 1118–1124.