

Гистология кожи, обработанной пикосекундным александритовым лазером и фракционной линзовой матрицей

Эмиль А. Тангетти, доктор медицины¹

Центр дерматологии и лазерной хирургии, 5601 J Street, Сакраменто, Калифорния, 95819

Предыстория и цели: Лечение шрамов от угревой сыпи и морщин с помощью пикосекундного александритового лазера недавно было одобрено FDA. В 2014 году мы представили наши первоначальные гистологические результаты с этим устройством на естественных условиях и *ex vivo* кожа. Это текущее исследование является продолжением пилотного исследования 2014 года с изучением различных параметров энергии с использованием гистологии и конфокального микроскопа для описания изменений, наблюдаемых в коже.

Материалы и методы: Мы использовали пикосекундный александритовый лазер с длиной волны 755 нм с фракционной оптикой с тремя различными настройками энергии для лечения в естественных условиях. После лечения пациентов и образцы кожи также оценивали с помощью конфокального микроскопа с последующим гистологическим исследованием биопсии.

Результаты: Гистология выявила уникальные внутриэпидермальные полости. Количество, плотность и размер этих полостей зависели от индекса меланина и доставленной энергии при оценке с помощью гистопатологии и конфокальной микроскопии. Эти локальные зоны повреждения, по-видимому, образуют микроскопические зоны повреждения эпидермиса, которые отшелушиваются в течение 3-недельного периода.

Выводы: Эти внутриэпидермальные полости возникают в результате лазерно-индуцированного оптического пробоя (LIOB). Это повреждение больше всего соответствует локализованному образованию плазмы в эпидермисе, инициированному поглощением меланином пикосекундного света высокой энергии. Похоже, что лечение с помощью этого устройства и оптики приводит к улучшению диспигментации и шрамов от угревой сыпи за счет нового коллагена, эластичной ткани и муцина. Производство этого LIOB может напрямую стимулировать механизм восстановления эпидермиса, что приводит к этим клиническим проявлениям. Лазеры Surg. Мед. © 2016 Wiley Periodicals, Inc.

Ключевые слова: массив дифракционных линз; лазерно-индуцированный оптический пробой; неабляционный

ВВЕДЕНИЕ

Первым пикосекундным лазером для удаления татуировок и пигментации был александритовый лазер с длиной волны 755 нм, одобренный FDA в 2012 году. Это устройство обеспечивало равномерный профиль луча при различных размерах пятна и плотности энергии. Метод фракционного лечения с использованием дифракционной линзовой матрицы [1–3] был продемонстрирован на лазерных системах с миллисекундным импульсом для лечения шрамов от угревой сыпи и фотоповрежденной кожи. Эти массивы создавали области с высокой плотностью энергии, разделенные фоном с низкой плотностью энергии, чтобы создавать фокальные области абляционного или

неабляционного повреждения кожи. Чтобы реализовать преимущества фракционного лечения с помощью пикосекундной лазерной системы, была добавлена рукоятка с набором дифракционных линз, и в 2014 году это устройство получило разрешение FDA для лечения шрамов от угревой сыпи и морщин.

Недавно Брауэр и соавт. сообщили о своих клинических результатах с использованием фракционного пикосекундного александритового лазера для лечения лицевых атрофических рубцов от угревой сыпи [4]. Они отметили улучшение внешнего вида этих аномалий, сопровождающееся увеличением дермального коллагена, муцина и плотности эластических волокон. Субъекты сообщили об очень низких показателях боли (2,8/10) с легкой проходящей эритемой и отеком, которые обычно длятся 1–4 часа. Предварительные гистологические данные в естественных условиях как для оптики с плоским лучом, так и для оптики с линзовым массивом были выявлены уникальные профили повреждений [5,6]. В этом отчете в естественных условиях описана реакция на лечение массивом линз в течение 14 дней после лечения, а профили повреждений дополнительно охарактеризованы как с помощью гистологии, так и с помощью конфокальной микроскопии. Результаты этого исследования помогут выбрать параметры устройства для омоложения кожи, включая лечение пигментных нарушений, шрамов от угревой сыпи и фотоповрежденной кожи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пикосекундный александритовый лазер с длиной волны 755 нм с оптическим массивом дифракционных линз (Picosure™, Cynosure, Вестфорд, Массачусетс) использовали для лечения в естественных условиях кожи при трех различных настройках плотности потока и размера пятна (таблица 1). Массив дифракционных линз состоял из плотно упакованных отдельных шестиугольных линз с 500 мм шаг, расстояние от центра до центра линзы. Массив дифракционных линз изменяет профиль интенсивности луча александритового лазера, создавая гексагональный массив областей высокой интенсивности, окруженных фоном низкой интенсивности. Приблизительно 70% всей энергии доставляется в области с высокой плотностью энергии, составляющие менее 10% обрабатываемой площади.

Раскрытие информации о конфликте интересов: все авторы заполнили и представили форму ICMJE для раскрытия информации о потенциальном конфликте интересов, и ни об одном из них не сообщалось.

Спонсор гранта контракта: Cynosure, Inc.

Адрес для переписки: Эмиль А. Тангетти, доктор медицинских наук, Центр дерматологии и лазерной хирургии, 5601 J Street, Сакраменто, Калифорния 95819.

Электронная почта: et@dermatologyandlaserurgery.com

Принято 9 мая 2016 г.

Опубликовано в онлайн-библиотеке Wiley

(wileyonlinelibrary.com).

DOI 10.1002/lsm.22540

© 2016 Wiley Periodicals, Inc.

ТАБЛИЦА 1. Средняя плотность потока энергии в зависимости от размера пятна обработки

Диаметр пятна обработки, мм	Средняя плотность энергии, Дж/см ²
6	0,71
8	0,40
10	0,25

площади за один непересекающийся проход. Остальные 30% энергии обеспечивают низкий флюенс-фон (рис. 1).

Мужчины (3) и женщины (8) с типами кожи по Фитцпатрику I–VI в возрасте 28–64 лет и индексом меланина (МИ) 10–35, включая одного субъекта с витилиго, подвергались лечению на тыльной стороне или ладонной поверхности предплечья. Индекс меланина пропорционален концентрации меланина в коже в диапазоне от 0 до 99, где 0 — самый светлый цвет, а 99 — самый темный, и измеряется с помощью измерителя пигмента (Skintel).™, Cynosure, Вестфорд, Массачусетс). Тип кожи по Фитцпатрику (FST) сравнивается с индексом меланина на рисунке 2. Участки обработки составляли 2-2 см² площади, в пределах которых был выполнен один проход для конфокальной визуализации или три прохода для биопсии, чтобы обеспечить адекватный отбор зон повреждения во время серийных пятимикронных срезов. Брали биопсию с помощью 3,5-мм пробойника и проводили конфокальную визуализацию как сразу, так и через 24 часа после лечения. Биоптаты фиксировали в формалине, а срезы окрашивали гематоксилином и эозином (H&E) или по Фонтана-Массону. Окрашенные срезы исследовали патологоанатомом и исследователем под световой микроскопией.

Микроскопический анализ был выполнен на трехмерных изображениях, сделанных сразу и через 24 часа после обработки с помощью конфокального микроскопа Vivascope 1500, Caliber Imaging and Diagnostics (ранее Lucid Inc., Андовер, Массачусетс). Основные изображения 50°×500мм² плитки, которые сшиты вместе, чтобы обеспечить большее поле зрения, до 8 "8 мм² на заданной глубине. Сшитые изображения на разной глубине с 10мм затем складывались для формирования трехмерного кубического изображения для анализа. Фотографии также были сделаны во время ознакомительных визитов. Это исследование было

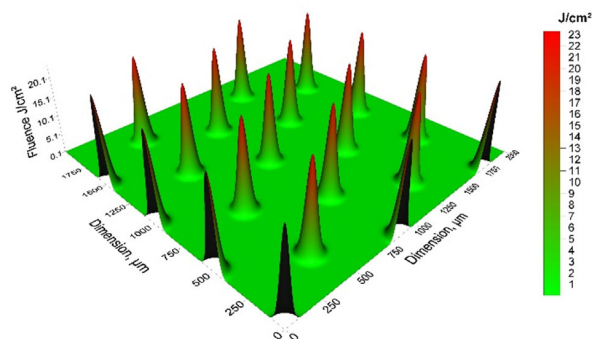


Рис. 1. Распределение плотности потока энергии в плоскости воздействия на поверхность кожи. Размер пятна обработки 6 мм, пиковая плотность потока 23 Дж/см² и средняя установка плотности энергии 0,71 Дж/см².

MELANIN INDEX AND FITZPATRICK SKIN TYPE SCALE OVERLAY

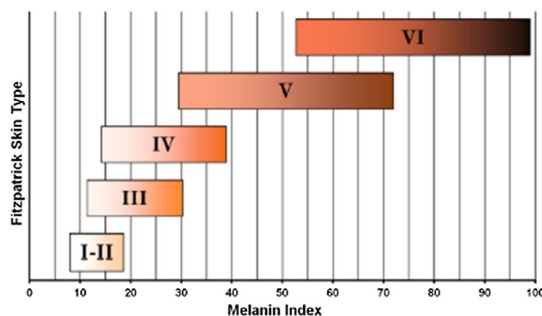


Рис. 2. Тип кожи по Фитцпатрику в зависимости от индекса меланина. Заданное значение индекса меланина может соответствовать нескольким типам кожи, поскольку типирование кожи не зависит исключительно от концентрации меланина.

одобрен Институциональным наблюдательным советом Новой Англии, и все субъекты дали согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гистология сразу после лечения продемонстрировала хорошо очерченные, приблизительно сферические внутриэпидермальные пространства (вакуоли) без окрашивания гематоксилином-эозином и размером от 35 до 65.мм в диаметре (рис. 3). Дегенерирующие некротические кератиноциты были видны вокруг вакуолей, но не распространялись за пределы одного или двух клеточных слоев. Расположение вакуолей варьировало от зернистого слоя до дермально-эпидермального соединения. Вакуоли в образцах тканей, взятых через 24 часа после лечения у более темных типов кожи, содержали клетки.

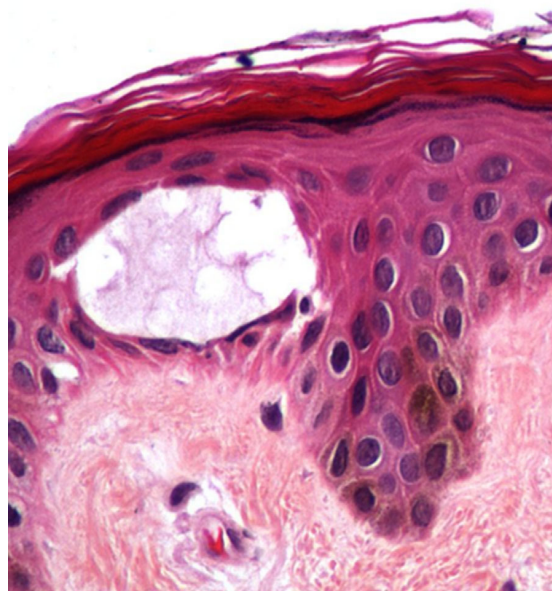


Рис. 3. Внутриэпидермальная вакуоль в коже при ФСТ III, МИ ¼23 размером примерно 60мм в диаметре. Биопсия проводилась через 10 минут после лечения (600 дюймов).

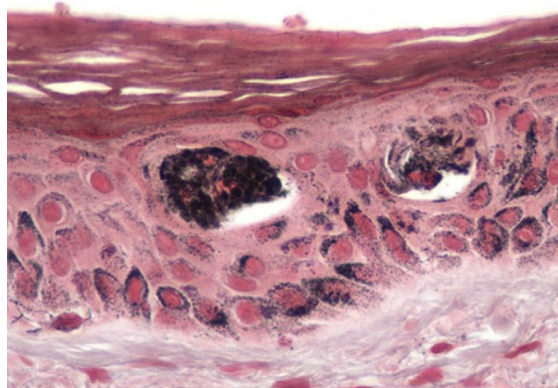


Рис. 4. Окраска по Фонтана-Массону на меланин при III типе кожи, ИМ. ¼23 часа после обработки. Обратите внимание на повышенную плотность этого окрашивания в вакуолях вместе с клеточным мусором. Нижележащие меланоциты, базальные клетки и соседние эпидермальные клетки кажутся интактными (600 дюймов).

обломки положительно окрашены по Фонтана-Массону, что свидетельствует о наличии меланина (рис. 4). Вакуоли, обнаруженные в более светлых типах кожи MI \$12, содержали эритроциты. Не было обнаружено явного повреждения окружающих клеток или подлежащих структур ни сразу, ни через 24 часа после обработки ни для одного типа кожи.

У субъектов с более темной кожей через 24 часа и до 3 недель после лечения клинически проявлялись темные пятна в виде шестиугольников с шагом, соответствующим шагу соответствующей матрицы линз для всех плотностей потока, хотя интенсивность затемненных точек значительно уменьшалась при более низких значениях плотности потока. Когда мы уменьшили энергию, диаметр вакуолей стал меньше, а глубина стала глубже, вероятно, из-за увеличения плотности меланина глубже в эпидермисе, как показано на рисунке 5 для латиноамериканского субъекта с ИМ.¼31. В сосочковом слое дермы обнаружено лимфоцитарное периваскулярное воспаление легкой и средней степени тяжести [7]. У светлокожего субъекта с ИМ¼17,

вакуоли не были замечены при лечении флюенсом, Ф¼0,25 Дж/см² но были замечены в Ф¼0,71 Дж/см² и 0,4 Дж/см² (рис. 6). Через 5 дней и через 2 недели после лечения зоны микроскопических эпидермальных некротических детритов (MENDS) были видны сразу под роговым слоем или внутри него (рис. 7). Эти зоны отшелушиваются примерно через 3–5 недель после лечения. Петехии наблюдались у субъектов с самой светлой кожей (MI <12), увеличиваясь с увеличением плотности потока энергии, но без заметной закономерности. В отличие от результатов для более темных типов кожи вакуоли были обнаружены только при самой высокой плотности потока энергии.Ф¼0,71 Дж/см² на границе дермы и эпидермиса или вблизи нее у субъектов с низким уровнем меланина кожи (ИМ). ¼10–12). Эти вакуоли были атипичными, несколько неправильной формы с менее четкими границами и примыкали к кожным экстравазациям эритроцитов в поверхностных капиллярных петлях. Через 24 часа после обработки эти вакуоли были заполнены эритроцитами (рис. 8).

Конфокальная визуализация сразу после лечения не выявила аномалий в эпидермисе или сосочковом слое дермы для всех субъектов и параметров лечения. У светлокожих субъектов с ИМ <12 и у субъектов с витилиго не было видно никаких признаков травмы в любой момент времени. Однако через 24 часа после лечения наблюдались четко очерченные сферические вакуоли, характеризующиеся яркими областями на изображении, но только у субъектов с ИМ> 15 (рис. 9). По мере увеличения MI или плотности потока размер и плотность (количество на единицу площади) вакуолей также увеличивались. Эти вакуоли имеют диаметр от 25 до 70 мм.мм и располагались между 55 и 75мм в толще шиповатого слоя. На рис. 10 показаны диаметры вакуолей в зависимости от плотности потока энергии у двух темнокожих субъектов (ИМ).¼31, 32). Когда соседние конфокальные изображения темнокожих субъектов были сшиты, чтобы обеспечить обзор большей площади поверхности, появился шестиугольный рисунок вакуолей с шагом, приблизительно соответствующим шагу линзовой матрицы, используемой для лечения (рис. 11).

ОБСУЖДЕНИЕ

Пикосекундный александритовый лазер с длиной волны 755 нм с оптическим массивом дифракционных линз создал массив уникальных фокальных зон

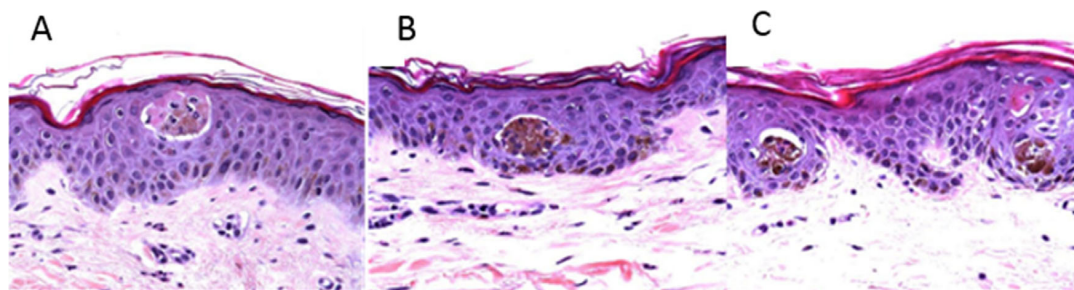


Рис. 5. Гистология биопсии кожи через 24 часа после лечения IV типа кожи, ИМ. ¼31 демонстрирует внутриэпидермальные вакуоли, созданные с помощью Ф¼ (А) 0,71 Дж/см², (Б) 0,4 Дж/см², и (С) 0,25 Дж/см². Вакуоли содержат клеточный мусор, а размер и глубина вакуоли, по-видимому, уменьшаются и увеличиваются соответственно по мере уменьшения энергии на микропятно. Когда мы уменьшаем энергию, диаметр вакуолей становится меньше, а глубина увеличивается, вероятно, из-за увеличения плотности меланина глубже в эпидермисе (200 дюймов).

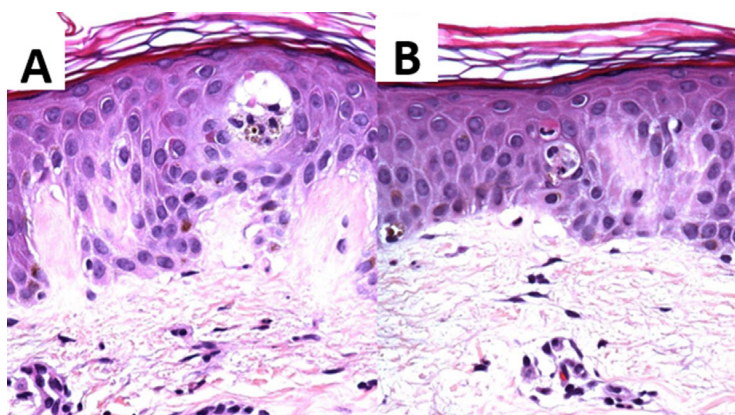


Рис. 6. Гистология биоптата кожи через 24 часа у азиатского пациента с ИМ III типа кожи. ¼17 на не подвергавшейся воздействию солнца, демонстрирующей внутриэпидермальные вакуоли, содержащие клеточный дебрис, при плотности потока энергии 0,71 Дж/см² и меньшая вакуоль при плотности потока энергии 0,4 Дж / см² (500[×]).

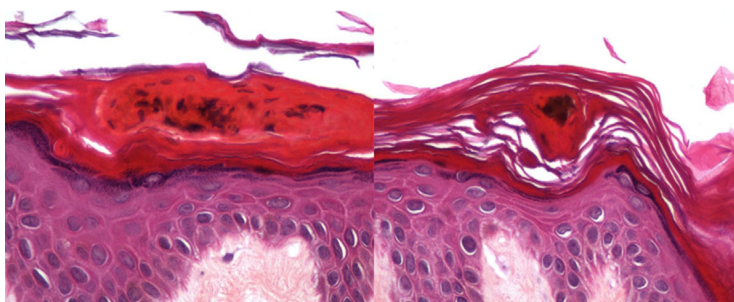


Рис. 7. На этих рисунках показано развитие и выдавливание зоны заживления с течением времени. На левой и правой фотографиях биопсия была взята через 5 дней и 2 недели после лечения соответственно (400 дюймов).

внутриэпидермальное повреждение шиповатого слоя, характеризующееся наличием вакуолей на месте зон высокой плотности потока. При измерении с помощью конфокальной микроскопии и окрашивания гематоксилин-эозином роговой слой и все ткани, окружающие вакуоли, выглядели нормальными, без признаков сопутствующего термического повреждения. Этот профиль повреждения резко контрастирует с повреждениями эпидермиса и дермы, проявляющимися при неабляционном и абляционном фракционном лечении. В недавнем клиническом исследовании с фракционным пикосекундным александритовым лазером эти локализованные эпидермальные вакуоли были связаны с отложением нового дермального коллагена, эластической ткани и муцина [4]. Кератиноциты продуцируют ряд факторов роста, хемокинов и цитокинов в ответ на повреждение или рану [8]. Эти факторы и агенты могут стимулировать и регулировать ответ на это повреждение через рецепторы на эпидермальных и дермальных клетках. Было высказано предположение, что быстрое образование вакуолей с генерацией LIOB может вызвать колебания давления в коже [9]. Это также может привести к инициации ремоделирования дермы из-за изменений в клеточной передаче сигналов и высвобождению цитокинов из-за изменений в клеточных мембранах [6,10].

Зоны с высокой плотностью энергии создавали вакуоли, но вероятность этого зависела от плотности энергии внутри зон, то есть от массива дифракционных линз и количества

пигментация. В более темных типах кожи с высоким содержанием меланина конфокальные микроскопические сигнатуры были отчетливо яркими, квазисферическими областями, предположительно из-за света, рассеянного клеточными остатками, состоящими из ядер и

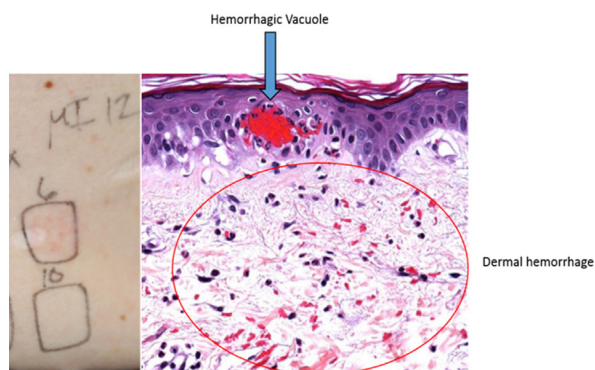


Рис. 8. Субъект с типом кожи II, ИМ 12, обработанный в области, не подвергавшейся воздействию солнца, демонстрирующий точечное кровоизлияние через 24 часа после операции. Гистология выявляет вакуоли в дермально-эпидермальном соединении, заполненные кровью, и прилегающие дермальные кровоизлияния (200 дюймов).

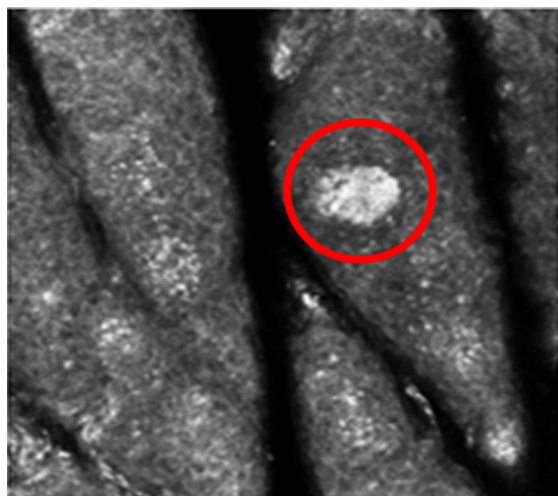


Рис. 9. Изображение конфокальной микроскопии через 24 часа после лечения ладонной поверхности предплечья с ИМ. $\frac{1}{4}32$ в $\frac{1}{4}40,71$ Дж/см². Яркая вакуоль в круге.

скопления меланосом внутри вакуолей. По мере снижения содержания меланина в эпидермисе размер, расположение и распространенность вакуолей также уменьшались. При более светлых типах кожи профиль повреждения резко изменился. При гистологическом исследовании на границе дермы и эпидермиса обнаружены вакуоли, сопровождающиеся кровоизлияниями. Повреждение сосудов наблюдалось только при более высокой плотности потока энергии. $\frac{1}{4}40,71$ Дж/см². Степень вовлечения сосудов зависела от ИМ и уменьшалась с увеличением концентрации меланина в коже. Целевой хромофор, по-видимому, сместился, чтобы включить гемоглобин в поверхностных капиллярных петлях. Эти результаты иллюстрируют важность меланина в ограничении повреждения вакуолей в эпидермисе и предполагают, что порог плотности потока для образования вакуолей зависит от концентрации кожного пигмента.

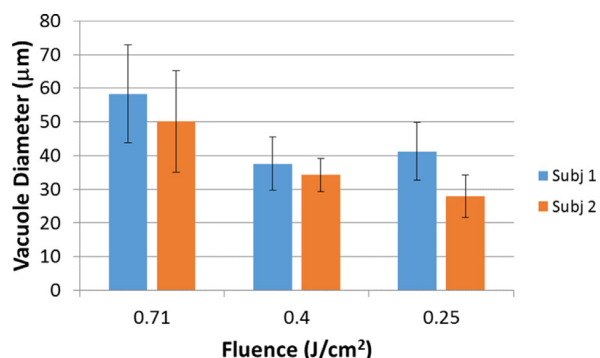


Рис. 10. Диаметры вакуолей, измеренные с помощью конфокальной микроскопии (тип кожи IV, ИМ $\frac{1}{4}31$, 32).

Роль вакуолей в достижении клинических результатов является предметом дальнейшего изучения, но известно, что физический процесс, ведущий к их образованию, представляет собой сложную последовательность шагов. О создании вакуолей в сетчатке при лазерном нагреве сообщалось и теоретически анализировалось в литературе [11]. Теория постулировала расширение парового пузыря, создаваемого лазерным нагревом меланина сетчатки. Короткий лазерный импульс (менее микросекунд) приводил к практически мгновенному нагреву с последующим расширением пузыря спустя долгое время после окончания импульса. В данном случае целевым хромофором является меланин в эпидермисе. Однако поглощение лазерного излучения только этими гранулами недостаточно для объяснения наблюдаемого образования пузырей. Требуется хромофор со в 100 раз большим поглощением. Такой сильно поглощающий хромофор может быть временно создан лазерным излучением в процессе, известном как лазерно-индуцированный оптический пробой (LIOB). В процессе LIOB термэмиссионная эмиссия одного или нескольких электронов из нагретого лазером меланина обеспечивает начальные свободные «затравочные» электроны во время лазерного импульса

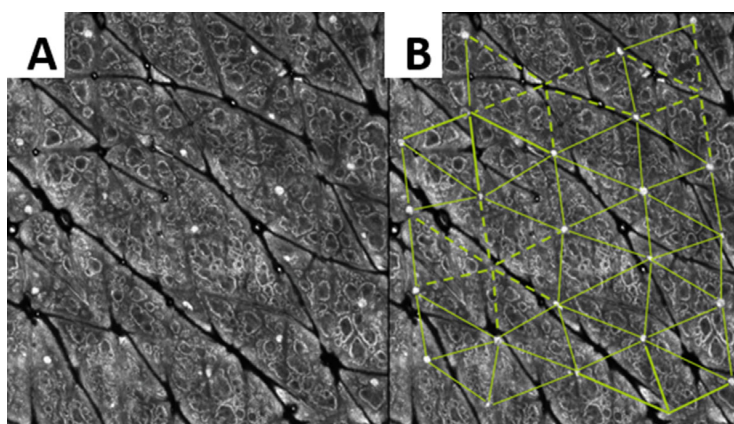


Рис. 11. (А) Около 40мм ниже поверхности кожи в эпидермисе видны мелкие вакуоли, соответствующие вакуолям, отмеченным при микроскопическом исследовании. (Б) Соединение этих пространств показывает сетку фракционной оптики с аналогичным шагом.

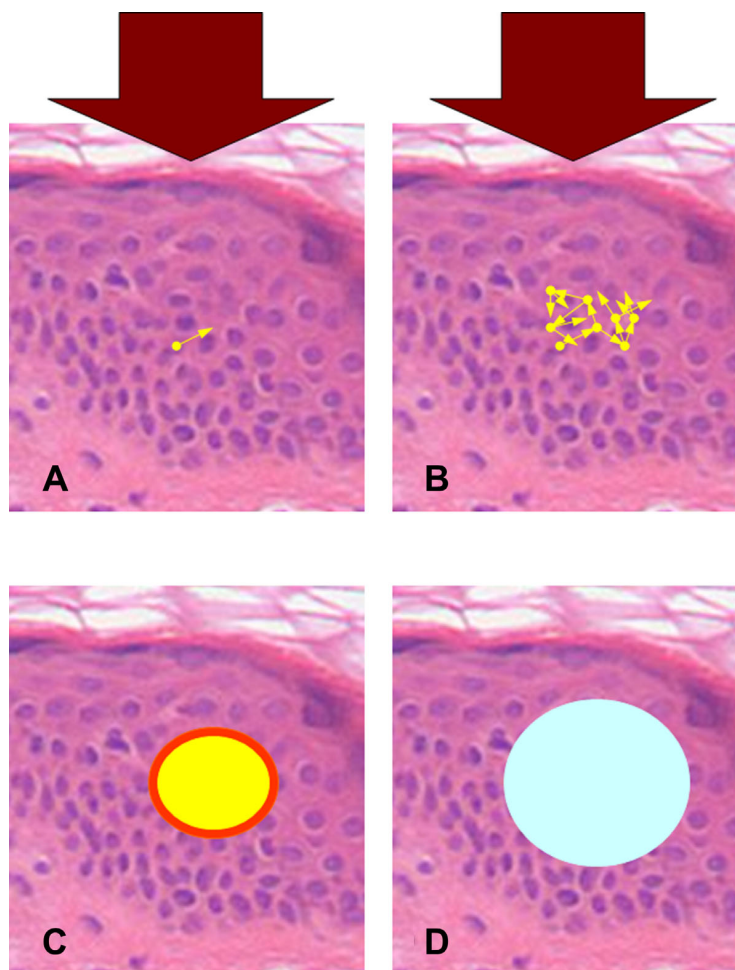


Рис. 12. Процесс образования вакуолей в эпидермисе: (А) Часть лазерного луча высокой интенсивности, созданная массивом дифракционных линз, облучает участок кожи. Затравочный электрон выбрасывается из поглотителя (меланина) (Б) Количество свободных электронов растет лавинообразно. Плотность электронной плазмы увеличивает поглощающую энергию пучка (С) Лазерный луч заканчивается, оставляя горячий плазменный шар. Плазменный шар быстро нагревает окружающие ткани выше температуры кипения (Д) Расширение пара создает в эпидермисе вакуоли.

(рис. 12А). Свободные электроны очень эффективно поглощают лазерный свет, чтобы получить энергию между столкновениями с окружающими молекулами. Когда энергия затравочного электрона превышает энергию, необходимую для ионизации молекулы меланина, следующее столкновение может привести к образованию второго свободного электрона. Этот процесс повторяется, и плотность и энергия свободных электронов растут, образуя ионизированную плазму, которая продолжает очень эффективно поглощать оставшееся лазерное излучение импульса. Образовавшаяся горячая плазма нагревает окружающие ткани за счет столкновений электронов и молекул даже после окончания действия лазерного импульса (рис. 12С). Теоретический анализ показывает, что энергии плазмы достаточно для создания парового пузыря, вызывающего внутриэпидермальные вакуоли (рис. 12D) [12].

Процесс формирования ЛЮВ основан на генерации начальных затравочных электронов для эффективного поглощения лазерного излучения. Генерация этих электронов посредством термоэлектронной эмиссии носит статистический характер. теоретический

анализ, который будет представлен в другом месте, связывает вероятность термоэлектронной эмиссии с параметрами лазера и концентрацией меланина. Чем больше плотность потока лазерного излучения или концентрация меланина, тем раньше в лазерном импульсе затравочный электрон инициирует формирование ЛЮВ. Это означает, что больше энергии в оставшемся импульсе поглощается электронной плазмой для создания более крупных вакуолей. У светлокотных людей вероятность образования ЛЮВ выше в более глубоких слоях эпидермиса пропорционально концентрации эпидермального меланина [7]. Геморрагические вакуоли в эпидермисе или поверхностных папиллярных слоях дермы предполагают, что сам процесс ЛЮВ может либо разрушить соседние кровеносные сосуды, либо быть инициирован гемоглобином [13].

Ограничением этого исследования было то, что количество субъектов было недостаточным для получения статистической значимости при анализе размера и глубины вакуолей в зависимости от плотности потока и концентрации меланина. Эти результаты только указывают на тенденции

или тенденции, которые поддерживают теоретический анализ, который будет представлен в другом месте.

ВЫВОДЫ

Описан новый тип повреждения эпидермиса, создаваемый пикосекундным александритовым лазером с фракционной матрицей линз. Результаты показывают, что меланин является основной мишенью, способной генерировать индуцированный лазером оптический пробой, ведущий к фокальным вакуолям в эпидермисе. Эта закрытая травма связана с выработкой дермального коллагена, эластической ткани и муцина с минимальным временем простоя после лечения.

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ

Это исследование было поддержано финансированием исследований от Cynosure, Inc. в 2013 году.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Манштейн А., Херрон Г.С., Синк Р.К., Таннер Х., Андерсон Р.Р. Фракционный фототермолиз: новая концепция ремоделирования кожи с использованием микроскопических моделей термического повреждения. *Lasers Surg Med* 2004;34(5):426–438.
2. Ллойд Дж., Тангетти Э. Сравнение 1320/1440 нм и 1320 нм для лечения шрамов от угревой сыпи — клиническое и гистологическое исследование. *Lasers Surg Med* 2008;40(S20):66.
3. Tanghetti E, Weiss R. Многоцентровое исследование микротермического лазерного лечения шрамов от угревой сыпи. *Lasers Surg Med* 2007; 39 (S19): 112.
4. Брауэр Дж.А., Казловская В., Алабдуллазак Х., Бае Ю.С., Бернштейн Л.Дж., Анолик Р., Хеллер П.А., Геронемус Р.Г. Использование лазера пикосекундной длительности импульса со специализированной оптикой для лечения шрамов от угревой сыпи на лице. *JAMA Dermatol* 2015;151(3):278.
5. Тангетти Э., Тангетти М. Клиническое и гистологическое исследование кожи, обработанной пикосекундным александритовым лазером, сравнивая однородное пятно обработки и пятно с пространственной модуляцией. *Lasers Surg Med* 2014;46(S25):86.
6. Tanghetti E. Характеристика гистологических изменений кожи после обработки пикосекундным александритовым лазером с длиной волны 755 нм. *Lasers Surg Med* 2015;47(S26):24.
7. Нильсен К.П., Чжао Л., Рыжиков Г.А., Бирилина М.А., Sommersten Э.Р., Стамнес Дж.Дж., Стамнес К., Моан Дж. Определение физиологического состояния кожи человека по спектрам отражения в УФ-видимой области — технико-экономическое обоснование. *J Photochem Photobiol B* 2008;93:23–31.
8. Вернер С., Криг Т., Смола Х. Взаимодействие кератиноцитов и фибробластов при заживлении ран. *Дж Инвест Дерматол* 2007; 127(5):998–1008.
9. Фогель А., Буш А., Парлиц У. Излучение ударной волны и генерация кавитационных пузырей за счет пикосекундного и наносекундного оптического пробоя в воде. *J Acoust Soc Am* 1996;100(1):148.
10. McDaniel D. Анализ экспрессии генов в культивируемых фибробластах кожи человека после воздействия пикосекундного импульсного александритового лазера и специально разработанной фокусирующей оптики. *Lasers Surg Med* 2015;47(S26):22.
11. Герстман Б.С., Томпсон Ч.Р., Жак С.Л., Роджерс М.Э. Лазерное образование пузырьков в сетчатке. *Lasers Surg Med* 1996;18(1):10–21.
12. Мирков М., Сьерра Р., Тангетти Э. Теоретический анализ механизма, вызывающего гистологически наблюдаемые эпидермальные изменения с помощью пикосекундного александритового лазера с дифракционной линзовой матрицей. *Lasers Surg Med* 2016;48(S27):1.
13. Habbema L, Verhagen R, Van Hal R, Liu Y, Varghese B. Минимально инвазивная нетермическая лазерная технология с использованием лазерно-индуцированного оптического пробоя для омоложения кожи. *Дж. Биофотоника*, 2012; 5(2):194–199.