

ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА БИОРЕГУЛЯЦИИ

**Бычкова
Наталья
Юрьевна**

к.м.н., ФГБОУ
ВО «Ижевская
государственная
медицинская ака-
демия» Минздрава
России, главный
внештатный специ-
алист по космети-
логии МЗ УР,
Ижевск



**Бабочкин
Алексей
Борисович**

врач УЗД высшей
категории, БУЗ УР
«РКИБ МЗ УР»,
Ижевск



**Васильев
Владимир
Генрихович**

начальник отдела
петрофизики
и ГИС,
ЗАО «ИННЦ»,
Ижевск



Для выявления и оценки сте-
пени выраженности измене-
ний кожи, формирующихся
в процессе онтогенеза, суще-
ствует ряд методов, самым распро-
страненным из которых служит визуальная
оценка макроморфологии. Имеющиеся
способы визуальной оценки доступны
и воспроизводимы, но не могут быть
использованы для мониторинга эф-
фективности терапии, так как носят
качественный характер и предполага-
ют субъективную оценку полученных
результатов. Разработка объективных
критериев оценки имеющихся воз-
растных изменений позволит повысить
эффективность и качество оказания
медицинской помощи по профилю
«косметология».

Эволюция методов оценки эффективности косметологических процедур

В настоящее время в косметологии на-
коплен большой опыт терапии, проис-
ходит анализ возможностей методов
и их комбинаций, разрабатываются
критерии оценки их эффективности.
Первоначально оценивались видимые
изменения цвета и рельефа кожи (мор-
щины), проводилась тактильная оцен-
ка упругости, подвижности, скорости
расправления складки. Ранее среди
основных показателей эффективности
применения косметических препара-
тов и программ использовались та-
кие неопределенные критерии, как
«улучшение внешнего вида, исчезно-
вание или уменьшение специфических

симптомов – «признаков возраста».
В дальнейшем были разработаны еди-
ные критерии объективного и субъек-
тивного ответа на лечение – шкалы и
опросники. Первоначально положи-
тельным объективным ответом считали
любое заметное уменьшение внешних
признаков старения, затем уменьшение
выраженности возрастных изменений
при сохранении естественности лица,
позже было введено понятие полной
и частичной компенсации возрастных
изменений. Только такие результаты
лечения стали рассматриваться в каче-
стве критериев эффективности препа-
рата, достаточной для его клинического
применения. Позднее стали учитывать
не только факт получения эффекта, но
и его длительность. Внедрение в прак-
тическую косметологию препаратов
с подтвержденной эффективностью, с
помощью которых стало возможным
улучшать качество жизни пациентов,
привело к тому, что при оценке эффе-
ктивности новых препаратов потребо-
вались иные критерии. Понятием «курс
терапии» стали обозначать продолжи-
тельность временного интервала от
окончания лечения до появления объ-
ективных признаков прогрессирования
возрастных изменений.

Оценка макроморфо- логии кожи

Но, несмотря на развитие методов объ-
ективной оценки, многие косметологи
основывают свои советы и рекомен-
дации на субъективной визуальной
интерпретации состояния кожи па-
циентов. Известные визуальные шка-
лы (Кольгуненко И.И., FDA, Bazin R.,

Carruthers A., шкалы «Мерц» и другие) позволяют не только определять этапы хронологического старения, но и приблизительно оценивать результаты косметологического воздействия [6, 7, 9]. Но они недостаточно полно отражают клинко-функциональные изменения кожи и не отвечают требованиям, предъявляемым к объективным методам диагностики. До сих пор остаются дискуссионными и недостаточно хорошо изученными вопросы стандартизованной системы объективной оценки изменений кожи как до, так и после проведения косметологических процедур [1, 4, 8, 20].

Молекулярно-генетические методы

В настоящее время эти методы начали активно применяться в косметологии. Исследование «вероятностей» развития того или иного патологического процесса, основанное на молекулярных методах диагностики, на сегодняшний день позволяет проводить детекцию ограниченного числа генов, которые принимают участие в системных каскадных процессах, наблюдаемых при старении, и не учитывает значения фенотипических воздействий, что не позволяет использовать их для анализа эффективности процедур. Проведение таких популяционных генетических анализов оправдано в плане получения информации о возможных индивидуальных рисках, требующих модификации образа жизни и коррекции питания, но не является основанием для назначения терапии и требует дополнительного обследования. Нарушения образования структурных компонентов и основного вещества дермы имеют полигенно-мультифакториальный характер, когда возможны мутации большого количества генов, а случайная рекомбинация аллелей от отца и матери каждый раз приводит к формированию нового уникального генотипа, что усложняет диагностику. В ближайшей перспективе в косметологии можно прогнозировать появление комплексных генетических профилей, которые позволят не только провести оценку степени риска развития той или иной мультифакториальной патологии,

но и проанализировать возможные генетические комбинации, дать более точный прогноз в зависимости от уровня экспрессии генов.

Методы функциональной диагностики

Внедрение функциональных методов (корнеометрия, баллистометрия, кутометрия, вапометрия, СкинЧип) в косметологическую практику позволило изучить этапы инволюционных изменений кожи [3]. В последнее десятилетие в практику врача-косметолога все шире внедряются методы ультразвуковой диагностики. Первоначально линейные датчики использовались при диагностике и лечении осложнений инъекционной контурной пластики, тредлифтинга, после оперативного лечения. Дальнейшее совершенствование ультразвукового диагностического оборудования позволило давать оценку кровообращения и состояния тканей в исследуемой зоне, причем характеризовать изменения не только сосудистого русла и анатомических образований, но и микроциркуляторных нарушений, ультраструктуры кожи и подкожной клетчатки. Внедрение в широкую практику высокочастотных ультразвуковых датчиков и эластографии (эластометрии) дало возможность использовать эти методы для оценки эффективности терапии как отечественными, так и зарубежными исследователями, в том числе для проведения рандомизированных контролируемых исследований для анализа результатов эффективности косметологического лечения [10, 16, 19].

Методы магниторезонансной терапии также находят свое применение в диагностике осложнений или объемных образований в косметологии, а использование высокопольных магниторезонансных томографов (3 тесла) позволяет добиться более детальной визуализации всех анатомических структур в области лица, особенно при использовании контрастирования. Однако для рутинного мониторинга эффективности косметологических процедур использование магнито-резонансной терапии, по нашему мнению, нецелесообразно.

Шкалы и опросники

Для оценки эффективности терапии (программ коррекции) могут использоваться специальные критерии, называемые конечными точками клинической эффективности, позволяющие наиболее объективно оценить результаты проведенного лечения: пациент-ориентированные (например, качество жизни пациента (Quality of Life – QoL) и процесс-ориентированные: субъективный ответ (subjective response rate) (оценка по изменению статуса, уменьшению или исчезновению симптомов) и объективный ответ (objective response rate) – видеомониторинг, 3D-моделирование и др. методы функциональной диагностики.

Маркеры биологического возраста

Механические свойства кожи принадлежат к количественным характеристикам, непосредственно связанным со старением, они выступают потенциальными маркерами биологического возраста. Соединительная ткань участвует в образовании большинства структур челюстно-лицевой области, на которые направлены основные косметологические воздействия: дермальные волокнистые структуры (коллагеновые, эластические, ретикулиновые); межклеточное (основное) вещество, содержащее гликозаминогликаны, протеоглики, тканевые гликопротеины и сывороточные белки; клетки дермального матрикса; подкожная клетчатка; сосуды; лимфа; кровь и ее форменные элементы; органы кроветворения и иммуногенеза; межклеточная жидкость; жир; сало; кости; хрящи; суставы; суставные сумки; синовиальная жидкость; фасции; связки; сухожилия; мышечные влагиалища; саркоlemma и перимизий мышечных волокон [2]. Соединительную ткань нельзя рассматривать как инертную структуру или комплекс различных тканей – это орган формы, обеспечивающий интеграцию всех органов, обмен информацией и отграничение их друг от друга, поддерживающий гомеостаз, являющийся «ареной» межмолекулярных взаимодействий, обеспечивающих обмен

веществ, трофику, гемопоз и защитные реакции организма. Механическая функция соединительной ткани поддается количественной оценке, может снижаться и повышаться; имеет определенные параметры; поддается простым методам измерения, аналогично измерению АД или температуры и при использовании ультразвуковых аппаратов экспертного уровня с современным программным обеспечением является объективной характеристикой, не зависящей от квалификации специалиста, который выполняет исследование. Современные широкополосные датчики высокого разрешения с изменяемой частотой сканирования способны генерировать ультразвук в частотном диапазоне 18–22 МГц, позволяя в режиме реального времени отчетливо дифференцировать структуры кожи и ПЖК, определять параметры васкуляризации и степень жесткости изучаемого образования [8, 14, 17].

Эхогенность кожи

Эхогенность каждого слоя кожи определяется его основными компонентами: кератин эпидермиса определяется в виде тонкой гиперэхогенной линии, структурообразующие волокна дермы – это менее яркая гиперэхогенная полоса, подкожный жир визуализируется в виде долек с перегородками внутри жирового компонента и определяется как гипозоногенный слой с гиперэхогенными включениями [14, 15, 22, 24]. Подкожный жир имеет меньшую эхогенность, ультразвуковые волны проникают через его слои, и на сонограммах он визуализируется в сером световом диапазоне (средний-низкий диапазон интенсивности, пониженная эхогенность, изозоногенность). При ультразвуковой визуализации кость представляет собой гиперэхогенную структуру, непрозрачную для ультразвуковых волн, дающую за передней поверхностью черную, сливную акустическую тень (повышенная эхогенность, гиперэхогенность) [11, 15, 24].

Эхогенность и толщина дермы изменяются в зависимости от возраста: у новорожденных дерма выглядит гипозоногенной, у пациентов пожилого возраста или при интенсивном

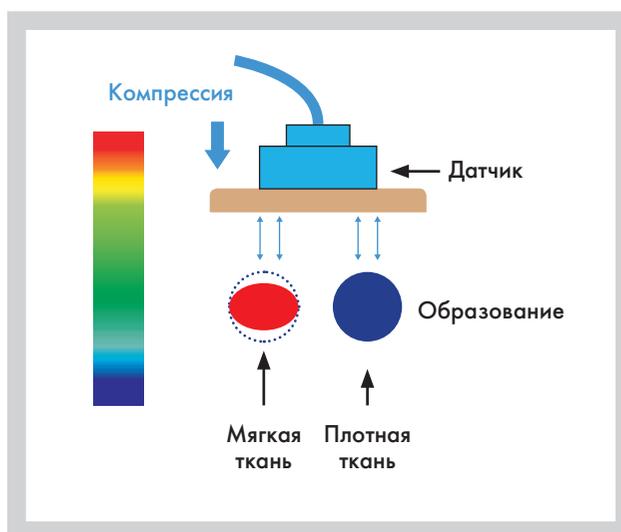


Рис. 1. Принцип цветового картирования при эластографии, применяющийся для анализа патологических процессов в коже

актиническом повреждении в коже появляются субэпидермальные гиперэхогенные полосы между дермой и эпидермисом, обусловленные появлением эластоза и отека внутри сосочковой дермы [13, 15]. Вероятно, измерение физических параметров этих участков при эластографии может дать количественную оценку степени актинического повреждения.

Ультразвуковая эластография – это технология ультразвукового сканирования, позволяющая провести оценку тканевой эластичности в режиме реального времени при помощи компрессии ультразвуковым датчиком [12, 23] и основанная на концепции изменения свойств ткани за счет патологических процессов, что делает ее полезной в диагностическом и терапевтическом использовании (рис. 1). Эта технология позволяет безболезненно и многократно исследовать жесткость и эластичность тканей, проводить количественную оценку исследуемых показателей. Предыдущие исследования доказали применимость эластографии в различных областях медицины, прежде всего в онкологии, как метод дифференциации между нормальными и патологически измененными тканями [5, 8, 23, 25].

Ультразвуковая эластография также может использоваться в качестве диагностического метода, позволяющего получить информацию о патологических состояниях и возрастных изменениях дермы, поскольку показатели жесткости коррелируют с патологическими процессами и могут меняться в ходе проведения терапии. Долгое

время использование эластографии для оценки кожи ограничивалось возможностями ультразвуковых датчиков, результаты были плохо воспроизводимы, зависели от уровня подготовки оператора и применялись в основном для диагностики дисплазий соединительной ткани, хронических системных воспалительных заболеваний и опухолей [8, 25]. В последние годы эти ограничения были преодолены с помощью использования высокочастотного ультразвука. Накопление информации и проведение исследований по анализу нормальной кожи и ее изменениям в ходе онтогенеза позволят более точно определять биологический возраст пациента и использовать эту методику для мониторинга эффективности эстетических процедур [15, 18, 21].

Комбинированное использование двух видов эластографии (компрессионной и эластографии сдвиговой волны) позволяет получать качественные и количественные характеристики эластичности тканей, в том числе при помощи цветового картирования, где каждый пиксель цвета дает оценку механического параметра в этом участке. Наложение на обычное ультразвуковое «серошкальное» изображение дает возможность исследователю одновременно интерпретировать и механические, и структурные свойства тканей. Методика недорога, неинвазивна, воспроизводима и благодаря наличию современного программного обеспечения является операторнезависимой, что обуславливает объективную оценку состояния дермальных структур (рис. 2).

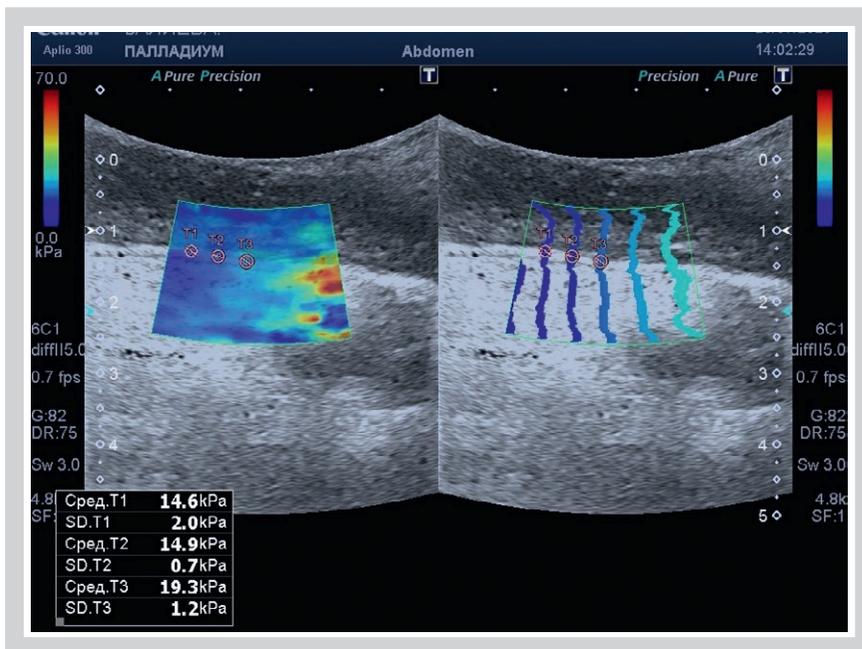


Рис. 2. Объективизация измерений при проведении эластографии

Также она может использоваться для диагностики осложнений контурной пластики и нитевого лифтинга, мониторинга эффективности лечения осложнений, оценки эффективности курсов косметологического лечения, персонализации терапии. Специальные режимы, такие как cSMI (цветной режим, для визуализации микрососудов с низкими скоростями), позволяют визуализировать всю дермальную структуру в интересующей области, в результате чего возможно более эффективное планирование хирургического вмешательства или косметологической коррекции и оценка процесса лечения.

Оценка эффективности терапии биопрепаратом CURACEN: метод и результаты

Для своей работы мы использовали технологию компрессионной RTE эластографии HITACHI и двумерной эластографии сдвиговой волны (2 D Shear Wave Elastography, SWE), реализованную в системах Aixplorer и Toshiba Aplio 500, позволяющих провести двумерное цветное картирование упругости исследуемых тканей. Для интерпретации полученных результатов определяли среднее

значение (E_{mean}) и стандартное отклонение (SD) модуля Юнга.

Нами проводилась оценка эффективности терапии биопрепаратом на основе гидролизата плаценты человека CURACEN при использовании малоинвазивной методики имплантации. В соответствии с инструкцией к препарату, CURACEN эффективно замедляет процессы, связанные с нарушением архитектоники и возрастной дезорганизацией волокон коллагена и эластина; решает проблемы хроно- и фотостарения, связанные с замедленной регенерацией клеток, с нарушениями структуры коллагено-эластинового каркаса. Препарат на молекулярном уровне улучшает метаболические процессы в дерме, запуская собственные механизмы регуляции. Содержит пальмитоил трипептид 3, трипептид 1 меди, пальмитоил трипептид 5, гексапептид 11 (пептамид), пальмитоил трипептид 1, трипептид 30, тетрапептид 7, ацетил тетрапептид 2, ацетил тетрапептид 5, bFGF – базовый фактор роста фибробластов, aFGF – кислый фактор роста фибробластов, VEGF – фактор роста сосудистого эндотелия, KGF – фактор роста кератиноцитов, лейцин, лизин, треонин, пролин, фенилаланин, гистидин, аргинин, серин и нативную гиалуроновую кислоту.

Малоинвазивный способ имплантации имеет ряд преимуществ – быстрота

выполнения, повышение переносимости процедуры, отсутствие необходимости проведения анестезии.

Малоинвазивные методики можно эффективно применять в области лица благодаря особенностям строения мягких тканей. На лице топографически выделяют пять слоев, относящихся к соединительным (межзучным) тканям: 1) собственно дерма (внеклеточный матрикс и волокнистые структуры); 2) подкожная клетчатка; 3) поверхностная фасция (*galea aproneurotica*); 4) рыхлая соединительная ткань (интерстиций) с тканевой жидкостью и сосудами; 5) надкостница. Эти слои непрерывно продолжают по всему лицу, но исторически называются по-разному в разных областях (например, *galea aproneurotica* в области виска называется поверхностной височной фасцией, а надкостница – глубокой височной фасцией). Учитывая непрерывность строения дермальных структур, возможно применение малоинвазивных методов имплантации плацентарных препаратов, которые способны эффективно восстанавливать структуры коллагено-эластинового каркаса и обладают высокой диффузией.

Целью нашего исследования являлась оценка динамики изменений (жесткости и эластичности) соединительной ткани дермы после курсового применения биопрепарата CURACEN путем использования методов эластографии и эластометрии. Оценка проводилась у трех пациентов 35, 44 и 53 лет, которые ранее не получали косметологического лечения. Проведен курс терапии имплантатом интрадермальным CURACEN в малоинвазивной технике. Курс терапии составил от 3 до 5 процедур, препарат имплантировался 1 раз в 10 дней. У всех пациентов наблюдалась положительная клиническая динамика по оценке макроморфологии и визуально-аналоговым шкалам (рис. 3).

Вопреки распространенному мнению о недостаточной эффективности мезотерапевтических препаратов у пациентов старшей возрастной группы у пациентки 53 лет, находящейся в состоянии перименопаузы, наблюдалось более выраженное повышение эластичности кожи по данным



Рис. 3. Положительный объективный ответ после курса процедур биорегулятора CURACEN: уменьшение внешних признаков старения у пациентов 35, 44 и 53 лет (А, В, Д – до лечения; Б, Г, Е – после окончания терапии)

эластографии, чем у более молодых пациентов (рис. 4). Возможно, это обусловлено более длительным курсом лечения (5 процедур), который привел к нормализации физиологической регенеративной реакции ткани.

У всех пациентов повышение эластичности кожи в большей степени было выражено в периарикулярной области, в проекции носогубной складки, губнокраевой борозды и височной области (табл.).

Обсуждение

Таким образом, возрастные изменения дермы сопровождаются нарушением структуры и функции стромы кожи и ее механических свойств (фибрилярного каркаса и внеклеточного матрикса). Клинический ультразвуковой мониторинг позволяет оценить дисциркуляторные нарушения (артериальный приток, венозный и лимфатический отток), структурные изменения дермы, подкожной клетчатки и связочного аппарата, проанализировать реакцию окружающих тканей и провести количественную оценку вязко-эластических свойств кожи. Применение технологий компрессионной эластографии и эластографии сдвиговой волны позволило оценить локальные и системные изменения, наблюдаемые при старении, подтвердить наличие структурных дермальных нарушений и оценить динамику этих изменений в ходе проводимой косметологической коррекции.

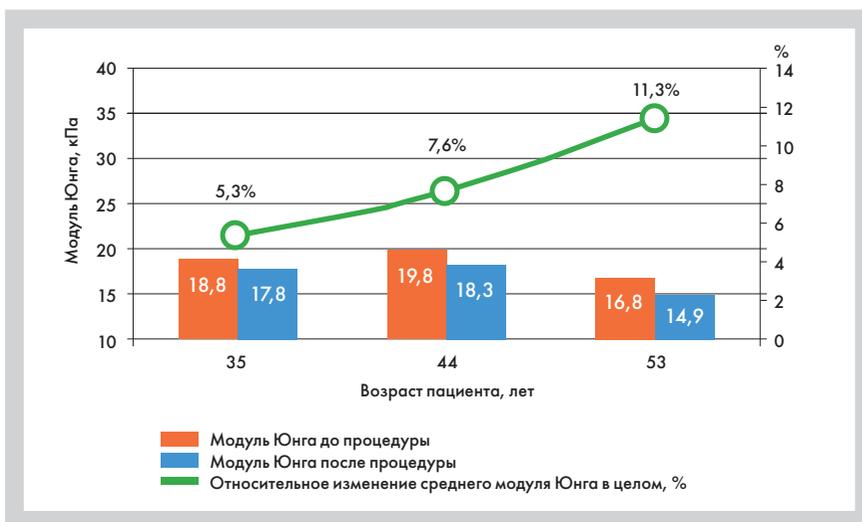


Рис. 4. Определение относительного изменения модуля Юнга для пациентов разного возраста

Таблица. Относительное изменение модуля Юнга в зависимости от области коррекции

Зона	Диапазон изменения	Среднее относительное изменение модуля, %	Стандартная ошибка среднего относительно-го изменения, %	Стандартное отклонение, %
Лоб	5.1–19.6	12,6	2,98	5,96
Височная область	0.2–18.9	8,8	4,795	9,59
Периартикулярная область (козелок)	1.7–34.5	13,2	7,27	14,54
Щека	0–7.5	3,6	1,83	3,66
Носогубная складка	6.1–28.8	16,6	5,04	10,08
Подбородочная область (губнокраевая борозда)	4.6–22.1	9,9	5,64	11,28

И в заключение

• Преимуществом биопрепарата из гидролизата плаценты человека CURACEN является наличие регуляторных компонентов натурального происхождения с высокой биологической совместимостью, которое приводит к нормализации биохимических процессов «экологической системы» дермального матрикса.

• Ликвидируя дефицит биоконпонентов, возникший в процессе старе-

ния, биопрепарат CURACEN устраняет имеющиеся нарушения, что является пусковым моментом в последующем развитии цепи физиологических регенеративных реакций, что сопровождается объективным изменением вязко-эластических характеристик кожи. В нашей работе более выраженное влияние на показатели эластичности дермы зарегистрировано у пациентки старшей возрастной группы.

• Физическими параметрами, характеризующими функцию собственно дермы, являются натяжение, упругость и жесткость фибриллярного каркаса, задающие градиенты тканевого давления. Для количественной оценки функции соединительной ткани кожи необходимо количественно оценить величины этих градиентов. Параметром, характеризующим эти градиенты, является модуль упругости ткани (модуль Юнга). ■

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Барнинова О.А., Галлямова Ю.А. Морфофункциональное исследование кожи лица женщин // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. – 2012. – № 6. – С. 62–65.
- [2] Бычкова Н.Ю. Дисплазия соединительной ткани в эстетической медицине // *Эстетическая медицина*. – 2020. – Т. XIX, № 1. – С. 21–27.
- [3] Губанова Е.И. Инволюционные изменения кожи нижней трети лица у женщин (клинико-функциональное исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 46 с.
- [4] Возрастные изменения структурно-функциональных показателей кожи / Г.В. Золотенкова, Ю.Е. Морозов, С.Б. Ткаченко, Ю.И. Пиголкин // *Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта*. – 2014. – Вып. 1. – С. 132–139.
- [5] Ультразвуковое исследование кожи (обзор литературы) / К.А. Зубейко, М.В. Курлович, М.В. Смысленкова, Е.Г. Привалова // *Радиология – практика*. – 2014. – № 6 (48). – С. 40–49.
- [6] Кольгуненко И.И. Основы геронтокосметологии. – М., 1974. – 222 с.
- [7] Королькова Т.Н. Старение человека в свете современных теорий // *Сб. ст. науч.-практ. общ. врач.-космет.* – СПб., 2001. – С. 6–16.
- [8] Курлович М.В. Ультразвуковое исследование высокого разрешения в диагностике доброкачественных образований кожи и подкожной клетчатки // *Медицинская визуализация*. – 2014. – № 6. – С. 75–82.
- [9] Панова О.С. Теоретические и прикладные аспекты современной дерматокосметологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 100 с.
- [10] Taub A., Buscau V., Keller G., Williams J., Mehregan D. Multi-Center, Double-Blind, Vehicle-Controlled Clinical Trial of an Alpha and Beta Defensin-Containing Anti-Aging Skin Care Regimen With Clinical, Histologic, Immunohistochemical, Photographic, and Ultrasound Evaluation. *J Drugs Dermatol*. 2018 Apr 1;17(4): 426–441. PMID: 29601620.
- [11] Barcaui E.O., Carvalho A.C.P., Piñeiro-Maceira J., Barcaui C.B., Moraes H. Study of the skin anatomy with high-frequency (22 MHz) ultrasonography and histological correlation. *Radiol Bras*. 2015; 48: 324–329.
- [12] DeJong H.M., Abbott S., Zelesco M., Kennedy B.F., Ziman M.R., Wood F.M. The validity and reliability of using ultrasound elastography to measure cutaneous stiffness, a systematic review. *Int J Burns Trauma*. 2017; 7: 124–41.
- [13] Dixit A., Ramaswamy K.K., Perera S., Sukumar V., Frerk C. Impact of change in head and neck position on ultrasound localisation of the cricothyroid membrane: an observational study. *Anaesthesia*. 2019 Jan; 74(1): 29–32. doi: 10.1111/anae.14445. Epub 2018 Oct 1.
- [14] Kumagai K., Yokoshiki S., Kobayashi K., Saijo Y. The Structure of Human Sebaceous Glands and Its Relation to Skin Viscoelasticity. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2018 Jul; 2018: 3460–3463. doi: 10.1109/EMBC.2018.8512966. PMID: 30441128.
- [15] Malherbe K. High Frequency Ultrasound in Aesthetic Dermatology Novel Research for the Use of 18 MHz Shearwave Elastography for Pre and Post Therapy Assessment: A Pilot Study. *J Clin Exp Dermatol Res*, Vol.10. Iss.3 No: 495, p. 1–7.
- [16] Manturova N.E., Silina E.V., Stupin V.A., Smirnova G.O., Bolevich S.B. Free radical processes in the pathogenesis of involutional skin changes, PMID: 23227506.
- [17] Mlosek R.K., Dębowska R.M., Lewandowski M., Malinowska S., Nowicki A., Eris I. Imaging of the skin and subcutaneous tissue using classical and high-frequency ultrasonographies in anti-cellulite therapy. *Skin Res Technol*. 2011 Nov; 17(4): 461–8. doi: 10.1111/j.1600-0846.2011.00519.x. Epub 2011 Feb 21. PMID: 21332811.
- [18] O'Rourke K., Kibbee N., Stubbs A. Ultrasound for the Evaluation of Skin and Soft Tissue Infections *Mo Med*. 2015 May-Jun; 112(3): 202–5. PMID: 26168591.
- [19] Patricia M B G Maia Campos, Maisa Oliveira Melo. Francine Celise Siqueira César Topical application and oral supplementation of peptides in the improvement of skin viscoelasticity and density. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Dec; 18(6): 1693–1699.
- [20] Pigolkin Y.I., Tkachenko S.B., Zolotenkova G.V., Velenko P.S., Zolotenkov D.D., Safroneeva Y.L. The comprehensive evaluation of the age-specific changes in the skin *Sud Med Ekspert*. 2018; 61(3): 15–18. doi: 10.17116/sudmed2018613-18. PMID: 29863714 Russian.
- [21] Schelke L.W., Decates T.S., Velthuis P.J. Ultrasound to improve the safety of hyaluronic acid filler treatments. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Dec; 17(6): 1019–1024. doi: 10.1111/jocd.12726. Epub 2018 Aug 6. PMID: 30084182.
- [22] Schwarz M., Omar M., Buehler A., Aguirre J., Ntziachristos V. Implications of ultrasound frequency in optoacoustic mesoscopy of the skin. *IEEE Trans Med Imaging*. 2015 Feb; 34(2): 672–7. doi: 10.1109/TMI.2014.2365239. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25361501.
- [23] Shiina T., Yamakawa M., Nitta N. Real-time tissue elasticity imaging using the combined autocorrelation method. *MEDIX Suppl. J* 2007; 1: 1–7.
- [24] Sigrist R.M.S., Liu J., Kaffas A.E., Chammam M.C., Willmann J.K. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. *Theranostics*. 2017; 7: 1303–1329.
- [25] Yang Y., Qiu L., Wang L., Xiang X., Tang Y., Li H., Yan F. Quantitative Assessment of Skin Stiffness Using Ultrasound Shear Wave Elastography in Systemic Sclerosis. *Ultrasound Med Biol*. 2019 Apr; 45(4): 902–912. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2018.11.015. Epub 2019 Jan 18. PMID: 30665723.