



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία : Ανάπτυξη,
Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών
προϊόντων»**

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία
Το TiO_2 και το ZnO ως φωτοανακλαστικές ουσίες στα
καλλυντικά προϊόντα**

Της

ΜΑΡΘΑΣ ΚΑΤΣΑΡΑ

A.M.202104

Παρουσιάστηκε για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων για την απονομή του
Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

Επιβλέπουσα: ANNA ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΔΑΚΗ

ΑΘΗΝΑ, 2023



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

**Master of Science in
Advanced Aesthetics and Cosmetic Science: Development-
Quality Control and Safety of new cosmetic products**

**Master Thesis
TiO₂ and ZnO as photoreflective substances in cosmetic
products**

By

MARTHA KATSARA

Registration Number of Student in the Program:202104

Presented for the partial fulfillment of the obligations for the award of the
Master's Degree in the Department of Biomedical Sciences
of the University of West Attica

Supervisor: ANNA GIANNAKOUDAKI

Athens, 2023

**Το TiO_2 και το ZnO ως φωτοανακλαστικές ουσίες στα καλλυντικά
προϊόντα**

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι
Εξεταστική Επιτροπή:

	ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ	ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ
	ANNA ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΔΑΚΗ	ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΔΙΠΛΑΕ	
	ΑΘΑΝΑΣΙΑ ΒΑΡΒΑΡΕΣΟΥ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΔΑ	
	ΣΠΥΡΟΣ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ	ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΔΑ	

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Κατσάρα Μάρθα του Κωνσταντίνου, με αριθμό μητρώου 202104 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΔΑΚΗ ANNA ΛΕΚΤΟΡΑΣ

Η Δηλούσα

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

KATΣAPA MAPΘA

Πνευματική ιδιοκτησία © 2022 Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright © 2022 University of West Attica

All rights reserved

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το TiO_2 και το ZnO ως φωτοανακλαστικές ουσίες στα καλλυντικά προϊόντα

ΚΑΤΣΑΡΑ ΜΑΡΘΑ

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2023

Η καθημερινή έκθεση του ανθρώπινου δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία είναι αναπόφευκτη. Η εφαρμογή αντιηλιακών καλλυντικών προϊόντων αποτελεί απαραίτητο μέτρο πρόληψης βλαβών που μπορεί να προκληθούν από τις υπεριώδεις ακτινοβολίες. Τα ανόργανα αντιηλιακά προϊόντα με φυσικά φίλτρα αποτελούν ένα ταχέως αναπτυσσόμενο τμήμα της αγοράς. Στόχος της παρούσας έρευνας είναι η μελέτη του διοξειδίου του τιτανίου και του οξειδίου του ψευδαργύρου ως φυσικά ανόργανα φίλτρα στα αντιηλιακά προϊόντα. Για την επίτευξη αυτού του στόχου έγινε έρευνα στις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus και Google Scholar με την χρήση «λέξεων κλειδιών» και επιλογή των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν μετά από αξιολόγηση. Στην εργασία περιγράφονται, με παραβολή ερευνών, ο τρόπος δράσης των παραπάνω φίλτρων έναντι της ακτινοβολίας, η ικανότητα διαπέρασης του δέρματος και οι βλάβες που μπορεί να προκαλέσουν στον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της απορρόφησης του δέρματος, της εισπνοής και της γαστρεντερικής οδού, ακόμη εξετάζονται οι νανομορφές αυτών για πιο βελτιωμένες συνθέσεις, οι αλληλεπιδράσεις των σωματιδίων με την υπεριώδη ακτινοβολία, καθώς και το περιβαλλοντικό αποτύπωμα τους. Τα σωματίδια αυτά βρίσκονται σε διαρκή αξιολόγηση και μελέτη.

Λέξεις κλειδιά: UVR, TiO_2 , ZnO , ανόργανα φίλτρα, οργανικά φίλτρα, νανοσωματίδια TiO_2 , νανοσωματίδια ZnO , νευροτοξικότητα, επικαλύψεις νανοσωματιδίων, αντιηλιακά φίλτρα

ABSTRACT

TiO₂ and ZnO as photoreflective substances in cosmetic products

Martha Katsara
Department of Biomedical Sciences
University of West Attica, 2023

Daily exposure of human skin to UV radiation is unavoidable. The application of sunscreen cosmetic products is a necessary measure to prevent damage that can be caused by ultraviolet radiation. Inorganic sunscreen products with natural filters are a rapidly growing segment of the market. The aim of this research is to study titanium dioxide and zinc oxide as natural inorganic filters in sunscreen products. To achieve this goal, a search was made in the databases PubMed, Scopus and Google Scholar using "keywords" and selection of the articles used after evaluation. The paper describes, with research comparisons, the mode of action of the above filters against radiation, the ability to penetrate the skin and the damage they can cause to the human body through skin absorption, inhalation and the gastrointestinal tract, and nanoforms are also examined of these for more improved compositions, the interactions of the particles with UV radiation, as well as their environmental footprint. These particles are under constant evaluation and study.

Keywords: UVR, TiO₂, ZnO, organic filters, inorganic filters, TiO₂ nanoparticles, ZnO nanoparticles, neurotoxicity, nanoparticle coatings, sunscreens

Αφιέρωση

Αφιερώνω την διπλωματική αυτή στην αδερφή μου Κατσάρα Αρετή.

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά την κυρία Άννα Γιαννακουδάκη για την πολύτιμη βοήθειά της, τους καθηγητές του μεταπτυχιακού για τις πολύτιμες γνώσεις που βοήθησαν στην οικοδόμηση των γνώσεών μου και την γραμματεία του μεταπτυχιακού για την άμεση εξυπηρέτηση.

Βιβλιογραφικό CV

ΚΑΤΣΑΡΑ ΜΑΡΘΑ

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών

«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»

Τίτλος: Το TiO_2 και το ZnO ως φωτοανακλαστικές ουσίες στα καλλυντικά προϊόντα

Επιστημονικό Πεδίο: ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑ

Βιογραφικά Στοιχεία: Αισθητικός σε ινστιτούτο αισθητικής (2020-2021)
Εκπαιδύτρια μεταδευτεροβάθμιας εκπαίδευσης (2021-2023)

Ειδικότητες : Αισθητικής τέχνης

Κομμωτικής τέχνης

Προσωπικά Στοιχεία: Ημερομηνία γέννησης 10/04/1997, Βόλος

Εκπαίδευση:(προηγούμενα πτυχία ή διπλώματα) Πτυχίο:ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ-ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ Τεχνολογικής Εκπαίδευσης (Τ.Ε.) ΔΙ.ΠΑ.Ε

Δίπλωμα: ΤΕΧΝΙΚΟΣ ΚΟΜΜΩΤΙΚΗΣ ΤΕΧΝΗΣ ΙΕΚ ΓΙΑΝΝΕΡΗ

Πτυχίο: ΑΡΜΟΝΙΑΣ ΕΛΛΗΝΙΚΟΝ ΩΔΕΙΟΝ

Εκπλήρωσε τις απαιτήσεις για το Μεταπτυχιακό Τίτλο Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, τον Φεβρουάριο, 2023

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: ΓΙΑΝΝΑΚΟΥΔΑΚΗ ANNA

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	I
ABSTRACT.....	II
Αφιέρωση.....	III
Ευχαριστίες.....	IV
Βιογραφικό CV.....	V
Συντμήσεις, ακρωνύμια, σύμβολα, αριθμοί.....	1
1. Εισαγωγή και Σκοπός της Εργασίας.....	4
2. Η υπεριώδης ακτινοβολία.....	5
2.1 Εισαγωγή.....	5
2.2 Πρώτη γραμμή άμυνας στην υπεριώδη ακτινοβολία στον άνθρωπο.....	6
2.3 Επίδραση της ακτινοβολίας στο δέρμα.....	7
2.4 Βλάβες στο DNA λόγω της υπεριώδους ακτινοβολίας.....	7
3. Αντιηλιακή προστασία.....	11
3.1 Εισαγωγή, οργανικά και ανόργανα φίλτρα.....	11
3.2 Χαρακτηριστικά ιδανικού αντιηλιακού προϊόντος.....	12
4. Το διοξείδιο του τιτανίου.....	12
4.1 Ορισμός, κρυσταλλικές δομές, ενεργειακό φάσμα.....	12
4.2 Χρήσεις, εφαρμογές, περιορισμοί χρήσης.....	13
4.3 Νανοσωματίδια διοξειδίου του τιτανίου.....	14
4.3.1 Σύνθεση των νανοσωματιδίων, η πράσινη επιλογή.....	14
4.3.2 Τα γαλακτώματα ως κύρια μορφή αντιηλιακού και η κατάλληλη φάση προσθήκης TiO ₂ κατά τη σύνθεση.....	15
4.3.3 Βελτιωμένες ιδιότητες του προϊόντος λόγω της ένταξης των νανοσωματιδίων.....	16
4.3.4 Αλλαγές των ιδιοτήτων του προϊόντος με την ένταξη των νανοσωματιδίων.....	17
4.4 Οδοί έκθεσης των TiO ₂	17
4.4.1 Διαδερμική απορρόφηση.....	17
4.4.2 Πνευμονική έκθεση, εισπνοή.....	18
4.5 Αλληλεπίδραση TiO ₂ με την υπεριώδη ακτινοβολία.....	21

4.6	Νευροτοξικότητα των TiO_2	22
4.6.1	Αιματοεγκεφαλικός φραγμός.....	22
4.6.2	Κεντρικό νευρικό σύστημα.....	24
4.6.3	Νευρογλοιώδη κύτταρα.....	25
4.7	Μηχανισμός αντιμετώπισης οξειδωτικού στρες.....	25
4.8	Επικαλύψεις σωματιδίων για πρόληψη της φωτοδραστικότητας.....	26
4.9	Χρήση TiO_2 σαν αντικαρκινικός παράγοντας.....	26
5.	Οξειδίο του ψευδαργύρου.....	27
5.1	Ορισμός, κρυσταλλική δομή, ενεργειακό φάσμα.....	27
5.2	Χρήσεις, εφαρμογές, περιορισμοί χρήσης.....	27
5.3	Νανოსωματίδια οξειδίου του ψευδαργύρου.....	28
5.3.1	Σύνθεση, η πράσινη επιλογή.....	28
5.3.2	Φωτοκαταλυτική δραστηριότητα.....	31
5.4	Οδοί έκθεσης των ZnO	31
5.4.1	Δερματική έκθεση.....	31
5.4.2	Πνευμονική έκθεση.....	33
5.4.3	Γαστρεντερική έκθεση.....	34
5.4.4	Πλακούντας.....	34
5.5	Νευροτοξικότητα των ZnO	35
5.6	Αλληλεπίδραση ZnO με την υπεριώδη ακτινοβολία.....	38
5.7	Κατάληξη των Zn^{2+}	39
5.8	Χρήση ZnO σαν αντικαρκινικός παράγοντας.....	39
6.	Περιβαλλοντικό αποτύπωμα ZnO	40
7.	Καινοτόμος σχεδιασμός ανόργανων αντιηλιακών φίλτρων.....	43
8.	Αντιηλιακά για παιδιά.....	44
9.	Συμπεράσματα.....	45
10.	Βιβλιογραφία.....	47

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ, ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ, ΣΥΜΒΟΛΑ, ΑΡΙΘΜΟΙ

UVR	Ultraviolet Radiation
CFCs	ChloroFluoroCarbons
DNA	Deoxyribonucleic acid
CPDs	Cyclobutane Pyrimidine Dimers
NER	Nucleotide excision repair
6-4 pp	Pyrimidine-pyrimidone (6-4) photoproducts
ROS	Reactive oxygen species
8-OHdG	8-hydroxy-2'-deoxyguanosine
SPF	Sun protection factor
FDA	Food and Drug Administration
TiO ₂	Titanium dioxide
ZnO	Zinc oxide
Ti	Titanium
NPs	Nanoparticules
TTIP	Titanium tetra isopropoxide
Ti(OBu) ₄	Titanium butoxide
TiCl ₄	Titanium tetrachloride
IARC	International Agency for Research on Cancer
EWG	Environmental Working Group
BAL	Broncho Alveolar Lavage
ANVISA	The National Health Surveillance Agency
USP	United States Pharmacopeia
BBB	Blood brain barrier
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
IL-1 β , IL-10	Interleukins

NE	Norepinephrine
5-HT	5-hydroxytryptamine
DA	Dopamine
DOPAC	3,4-dihydrophenylacetic
HVA	Homovanillic
5-HIAA	5-hydroxyindole acetic acid
AChE	Acetylcholinesterase
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
SH-SY5Y.	Cloned subline of a neuroblastoma cell line from a metastatic bone Tumor
ER stress	Endoplasmic reticulum stress
UPR	Unfolded protein response
BP-3	Benzophenone-3
EHMC	Ethylhexyl methoxycinnamate
PTSH	P-toluene sulphonic acid
pH	Potential of Hydrogen
IRC	A strain of albino mice
BAX	Bcl-2-associated X protein
MMP	Matrix metalloproteinases
JKN	c-Jun N-terminal kinase
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
GSH	Glutathione
SOD	Superoxide dismutase
GPx	Hyperoxide glutathione
GST	Glutathion S-transapherasis
NSCs	Neural stem cells

LDH	Lactate Dehydrogenase
ATP	Adenosine triphosphate
CAT	Catalase
GR	Glucocorticoid receptor
MDA	Malondialdehyde
CRP	C-reactive protein
UPR	Unfolded protein response
cAMP	Response element binding protein
HEK	Human embryonic kidney cells
NOEC	No Observed Effect Concentration

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η ηλιακή ακτινοβολία είναι απαραίτητη για την ύπαρξη της ζωής στον πλανήτη. Ο πλανήτης μας έχει φυσικούς φραγμούς που φιλτράρουν τις UV ακτινοβολίες. Ωστόσο η ανθρώπινη δραστηριότητα και η μη τήρηση των προβλεπόμενων μέτρων για την αποφυγή της φυσικής καταστροφής, έναντι στο βωμό του κέρδους οδήγησε στην καταστροφή του περιβάλλοντος, όπως η δημιουργία της τρύπας του όζοντος, με αποτέλεσμα να μην απορροφάται σημαντικό τμήμα της υπεριώδους ακτινοβολίας, με άμεσο αποδέκτη τον άνθρωπο αλλά και το περιβάλλον. Η αλλαγή αυτή, η γνώση αλλά και η διάγνωση διάφορων δερματικών παθήσεων, οδήγησε στην ανάγκη για παραγωγή αντιηλιακών προϊόντων με το μικρότερο αντίκτυπο στο περιβάλλον αλλά και στον άνθρωπο. Οργανικά και ανόργανα φίλτρα μελετώνται για την επίτευξη της δημιουργίας των καταλληλότερων συνθέσεων.

Σκοπός της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής διπλωματικής ανασκόπησης είναι η ανάλυση δύο ανόργανων φωτοανακλαστικών φίλτρων, του TiO_2 και του ZnO . Για την καλύτερη κατανόηση των ιδιοτήτων αυτών των φίλτρων αρχικά, παρουσιάζονται τα μήκη κύματος της ηλιακής ακτινοβολίας, οι επιπτώσεις αυτής στο δέρμα και στο DNA. Μελετάται το φάσμα απορρόφησης του TiO_2 και ZnO , οι επιδράσεις τους στον οργανισμό, η αλληλεπίδρασή τους με την υπεριώδη ακτινοβολία καθώς και τα χαρακτηριστικά τους ανάλογα με το μέγεθός τους, όταν αυτό μεταφέρεται στη ναοκλίμακα. Η μεγάλη χρήση τους έχει φέρει νέους προβληματισμούς σχετικά με την απορρόφηση τους από το δέρμα. Ανησυχία υπάρχει και για το περιβαλλοντικό αποτύπωμα, καθώς αυτά τα προϊόντα λόγω της χρήσης τους πολλές φορές καταλήγουν στο υδάτινο οικοσύστημα. Για αυτό και ερευνώνται νέες δομές με πιο οικολογικό χαρακτήρα. Τέλος, μελετάται η καταλληλότητα αυτών των ουσιών τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά.

-

2. Η ΥΠΕΡΙΩΔΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο πλανήτης μας δέχεται από τον ήλιο ενέργεια ή ακτινοβολία η οποία χαρακτηρίζεται με τον όρο ηλιακή ακτινοβολία. Από αυτή φτάνουν μόλις τα δύο δισεκατομμυριοστά στη γη (1). Το ηλιακό φως είναι γεγονός ότι είναι υψίστης σημασίας για την ύπαρξη της ζωής. Χωρίς ηλιακό φως, η ζωή σε αυτόν τον πλανήτη θα σταματούσε να υπάρχει. Το ηλιακό φως αποτελείται από ένα ευρύ φάσμα ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, συμπεριλαμβανομένου του υπέρυθρου, του ορατού και του υπεριώδους φωτός. Το φως του ήλιου είναι η μόνη φυσική πηγή υπεριώδους ακτινοβολίας (ultraviolet radiation, UVR).

Το υπεριώδες φως, δηλαδή η υπεριώδης ακτινοβολία διακρίνεται σε τρία φάσματα. Στην υπεριώδη ακτινοβολία A, (Ultraviolet A, UVA) με μήκος κύματος 320-400nm, η οποία διαχωρίζεται περαιτέρω στην UVA1 με μήκος κύματος 340-400nm και UVA2 με 320-340nm, στην υπεριώδη ακτινοβολία B, (Ultraviolet B, UVB) με μήκος κύματος 290-320nm και στην υπεριώδη ακτινοβολία C, UVC με μήκος κύματος 207-290nm. Το στρώμα του όζοντος που βρίσκεται στην στρατόσφαιρα, στα ανώτερα στρώματα της ατμόσφαιρας της Γης, απορροφά σημαντικό τμήμα της υπεριώδους ακτινοβολίας. Η UVC ακτινοβολία απορροφάται πλήρως και δεν φθάνει έτσι στην επιφάνεια της Γης. Ωστόσο, λόγω της υπερβολικής χρήσης χλωροφθορανθράκων (ChloroFluoroCarbons, CFCs) δημιουργήθηκε μείωση του πάχους του όζοντος, με αποτέλεσμα την ονομαζόμενη τρύπα του όζοντος, με συνέπειες στην ανθρώπινη υγεία λόγω της μεγαλύτερης έκθεσης στην UVA και UVB ακτινοβολία.

2.2 ΠΡΩΤΗ ΓΡΑΜΜΗ ΑΜΥΝΑΣ ΣΤΗΝ ΥΠΕΡΙΩΔΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Ο άνθρωπος καθημερινά εκτίθεται στην ηλιακή ακτινοβολία. Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο που έχει ο άνθρωπος και καλύπτει τον ανθρώπινο οργανισμό, ενώ επίσης είναι το μέρος του σώματος που έρχεται σε άμεση επαφή με το περιβάλλον. Είναι ο πρώτος φυσικός φραγμός άμυνας. Η επιδερμίδα είναι η λεπτή επιφανειακή προστατευτική στιβάδα του δέρματος και είναι ένας αυτοανανεώσιμος ιστός αποτελούμενος κυρίως από κερατινοκύτταρα σε διαφορετικά στάδια τελικής διαφοροποίησης. Πιο συγκεκριμένα διακρίνονται εν τω βάθει προς επιπολής, η βασική, ακανθωτή, κοκκιώδη και κεράτινη στιβάδα ενώ περιλαμβάνονται σε αυτές επιθηλιακά κύτταρα, μελανοκύτταρα, κύτταρα Langerhans, κύτταρα Merkel. Στα επιθηλιακά κύτταρα της επιδερμίδας αποθηκεύονται ώριμα κοκκία μελανίνης, μιας χρωστικής που παράγεται στα μελανοκύτταρα (2). Η μελανίνη αυτή θεωρείται το φυσικό αντηλιακό του δέρματος καθώς το προστατεύει από τα εισερχόμενα φωτόνια της UV. Η μελανίνη υπάρχει σε δύο βασικές μορφές, την ευμελανίνη και την φαιομελανίνη. Η ευμελανίνη είναι υπεύθυνη για το καφέ και μαύρο χρώμα, ενώ η φαιομελανίνη για το κόκκινο και κίτρινο χρώμα. Η ευμελανίνη είναι πολύ πιο αποτελεσματικός φραγμός έναντι των UV φωτονίων (3). Η ευαισθησία του δέρματος κάθε ατόμου στην UV ακτινοβολία εξαρτάται από τον φωτότυπο στον οποίο ανήκει. Αυτός βέβαια δεν είναι ο μόνος παράγοντας, καθώς η ευαισθησία του δέρματος στην UV ακτινοβολία επηρεάζεται και από άλλες καταστάσεις. Άτομα τα οποία είναι ανοιχτόχρωμα στο δέρμα έχουν μικρότερη ποσότητα επιδερμίδικης ευμελανίνης, ενώ έχουν παρόμοια επίπεδα φαιομελανίνης σε σχέση με τα πιο σκουρόχρωμα δερματικά άτομα, κάτι το οποίο φαίνεται πως επηρεάζει την ευαισθησία στην UV (1). Με βάση την κλίμακα φωτοτύπου Fitzpatrick η επιδερμίδα ταξινομείται σε έξι φωτοτύπους, οι οποίοι περιγράφουν το χρώμα του δέρματος βάσει της φυσικής του όψης, των επιπέδων μελανίνης, της φλεγμονώδους αντίδρασης στην UV ακτινοβολία και τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου (4).

Φωτότυποι κατά Fitzpatrick

Τύπος I (0-6) πάντα καίγεται, δεν μαυρίζει

Τύπος II (7-13) καίγεται συχνά, μαυρίζει ελάχιστα

Τύπος III (14-20) καίγεται ήπια, μαυρίζει αργά

Τύπος IV (21-27) καίγεται σπάνια, μαυρίζει με ευκολία

Τύπος V (28-34) καίγεται πολύ σπάνια, μαυρίζει πολύ εύκολα

Τύπος VI (35-36) δεν καίγεται ποτέ, μαυρίζει πολύ εύκολα

2.3 Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΙΩΔΟΥΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ

Η έκθεση του δέρματος στην UVR ακτινοβολία είναι αναπόφευκτη. Είναι μάλιστα αναγκαία για την ενδογενή παραγωγή βιταμίνης D3, η οποία βοηθά στην ανάπτυξη του σώματος καθώς επίσης συμβάλει και στην ανάπτυξη του σκελετού. Όμως, η μακροχρόνια και παρατεταμένη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία έχει αρνητικές συνέπειες. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η έκθεση στον ήλιο μπορεί να είναι υπεύθυνη για ποικίλες παθήσεις του δέρματος όπως, ηλιακά εγκαύματα, ανοσοκαταστολή, φωτογήρανση, εμφάνιση ρυτίδων, παρουσία ξηρότητας, τηλεγγειεκτασίες, ατροφία καθώς και αλλαγές του χρώματος του δέρματος ακόμη και καρκίνο του δέρματος. Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει βλάβες που μπορεί να δράσουν συσσωρευτικά οδηγώντας λοιπόν σε προκαρκινικές ή καρκινικές αλλοιώσεις του δέρματος. Στις προκαρκινικές βλάβες συγκαταλέγονται αναλυτικότερα το ηλιακό έγκαυμα, η ηλιακή ελάστωση, η ακτινική υπερκεράτωση και το δερματικό κέρας. Στις νεοπλασίες του δέρματος περιλαμβάνονται το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, το πλακώδες καρκίνωμα και το κακοήθες μελάνωμα.

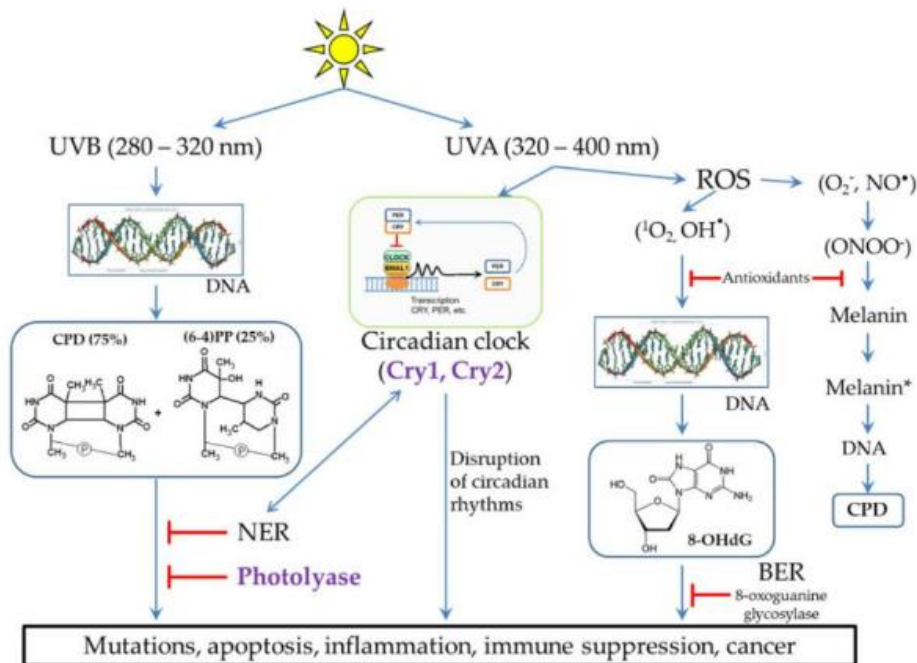
2.4 ΒΛΑΒΗ ΣΤΟ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΥΛΙΚΟ

Το δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ (Deoxyribonucleic acid, DNA) είναι ένα χημικό μακρομόριο που αποτελεί γενετικό υλικό όλων των ζωντανών οργανισμών. Περιέχει τα γονίδια, λειτουργικές μονάδες που καθορίζουν όλα τα χαρακτηριστικά ενός οργανισμού. Με την αντιγραφή του DNA διατηρείται και μεταβιβάζεται η γενετική πληροφορία από κύτταρο σε κύτταρο, ενώ με την μετάφραση ελέγχεται η σύνθεση των πρωτεϊνών. Συγκροτείται από, αζωτούχες πρωτεϊνικές βάσεις, οι οποίες διακρίνονται σε δυο βασικούς τύπους, τις πυριμιδίνες, κυτοσίνη C και θυμίνη T καθώς και τις

πουρίνες, γουανίνη G και αδενίνη A, φωσφορικές ρίζες και ένα σάκχαρο την δεσοξυριβόζη.

Το DNA απορροφά την ακτινοβολία σε μήκος κύματος 245-290nm. Σε αυτό το φάσμα περιλαμβάνεται κυρίως η UVB ακτινοβολία. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την δημιουργία βλαβών στο DNA των κυττάρων όλων των στρωμάτων της επιδερμίδας. Οι βάσεις του DNA απορροφούν αμέσως τα προσπίπτοντα φωτόνια της UVB ακτινοβολίας προκαλώντας την δημιουργία κυρίως διμερών κυκλοβουτανίου πυριμιδίνης (Cyclobutane Pyrimidine Dimers, CPDs). Τα διμερή πυριμιδίνης μπλοκάρουν την λειτουργία της DNA πολυμεράσης, ενώ λόγω της ύπαρξής τους δημιουργούνται έναντι τους κενές αλληλουχίες κάτι που προκαλεί διακοπή της αντιγραφής του χρωμοσώματος. Για καμιά άλλη βλάβη του DNA δεν υπάρχει τέτοια ποικιλία μηχανισμών επιδιόρθωσης (RecFOR pathway recombination that repairs DNA, RecF κ.α). Συνήθως διορθώνονται μέσα σε δευτερόλεπτα με επανενεργοποίηση φωτολύασης ή επιδιόρθωση εκτομής νουκλεοτιδίου (nucleotide excision repair, NER). Άλλη λιγότερο συχνή δημιουργία είναι τα πυριμιδίνη-πυριμιδόνη (6-4) φωτοπροϊόντα [pyrimidine-pyrimidone (6-4) photoproducts, (6-4)pp], που είναι διμερή πυριμιδίνης χωρίς τον δακτύλιο κυκλοβουτανίου, ενώ μπορεί να δημιουργηθούν και φωτοϊσομερή αυτών, λιγότερο του 1% από CPD ή (6-4)pp, λόγω της περαιτέρω UVB ακτινοβολίας των (6-4)pp, ονόματι πυριμιδινόνες Dewar. Σε υγιή κύτταρα η επιδιόρθωση γίνεται γρήγορα καθώς έχει παρατηρηθεί πως απομακρύνεται το 90% για τα 6-4 pp μέσα σε τρεις ώρες, ενώ το 10%, 20%, 30% των CPDs σε 3, 6, 9 ώρες αντίστοιχα ύστερα από την στιγμή της έκθεσης στην UV ακτινοβολία. Τα 6-4pp εκθέτουν μια κυτοσίνη στο 5' άκρο τους κι έτσι βοηθούν την απαμίνωση, σημαντική διεργασία για την αποβολή των τοξικών αμινοενώσεων από τον οργανισμό. Ωστόσο, τυχόν λάθος επιδιόρθωση ή αδυναμία επιδιόρθωσης αυτών των βλαβών μπορεί να προκαλέσει την μετάλλαξη ογκογονιδίων οδηγώντας σε κακοήθη κύτταρα. Έτσι, μπορεί να εμφανισθεί το μελάνωμα. Οι πιο συχνές μεταλλάξεις που έχουν παρατηρηθεί σε καρκινικά κύτταρα είναι μεταξύ TC->TT και CC->TT. Αλλαγές στο p53 γονίδιο, που εκφράζει μια πρωτεΐνη η οποία ελέγχει την κυτταρική διαίρεση και την κυτταρική απόπτωση κυττάρων με αλλοιωμένο DNA, μπορεί να προκαλέσουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και την διασπορά τους στο σώμα. Φαίνεται πως η μετάλλαξη στο p53 αποτελεί πρόωρο γεγονός της δερματικής καρκινογένεσης λόγω της UV. Άλλες μεταλλάξεις λόγω έκθεσης στην UVB είναι υπολείμματα αδενίνης να ενωθούν με

παρακείμενες αδενίνες ή θυμίνες, πιο σπάνια. Οι βλάβες στο DNA μπορεί να επηρεάσουν την ανοσοποιητική απόκριση των κυττάρων του ξενιστή, εξασθενώντας το αμυντικό σύστημα, όπως συμβαίνει για παράδειγμα ύστερα από βλάβη στον μηχανισμό απτινών. Μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν πως η UVA είναι αβλαβής για το DNA, ωστόσο πλέον θεωρείται επιβλαβής ιδιαίτερα σε υπερβολική και παρατεταμένη έκθεση (5). Η αρχική θεωρία βασιζόταν στη λογική ότι τα χαμηλότερης ενέργειας φωτόνια της UVA βρίσκονται σε μια φασματική περιοχή στην οποία η απορρόφηση από το DNA είναι ασθενής (6). Υπάρχουν διάφοροι οδοί μέσω των οποίων μπορεί το DNA να υποστεί βλάβη από την UVA ακτινοβολία. Η πιο βασική αιτία πρόκλησης βλάβης στο DNA είναι η επίδραση των ROS που παράγονται ύστερα από την απορρόφηση της UVA από χρωμοφόρες ουσίες που βρίσκονται σε μεγαλύτερο βάθος, στο δέρμα, όπως είναι οι φλαβίνες, οι πορφυρίνες και η μελανίνη (5). Πράγματι, ύστερα από την απορρόφηση της UVA, τα μόρια αυτά οδηγούνται σε τριπλή κατάσταση με βάση την κβαντομηχανική και μεταφέροντας ενέργεια παράγουν μονήρες οξυγόνο. Αυτές οι αυξημένες δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) φάνηκε πως μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στο DNA (7).



(8)

Παραδείγματα ROS περιλαμβάνουν τα υπεροξειδία (peroxides), τα σουπεροξειδία ή υπερουπεροξειδία (superoxides), οι ρίζες υδροξυλίου, το μονήρες οξυγόνο και το άλφα-οξυγόνο (9). Τα ROS προκαλούν διάσπαση των αλυσίδων του DNA στην περιοχή όπου σχηματίζεται δεσμός μεταξύ ενός από τα άτομα οξυγόνου της φωσφορικής ομάδας και του ατόμου 3' ή 5' άνθρακα της δεοξυριβόζης (6). Μπορεί να υποστούν βλάβες οι γουανίνες και να δημιουργηθούν διάφορα προϊόντα (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine 8-OHdG, ουρία). Οι αυξημένες δραστικές μορφές οξυγόνου προκαλούν βλάβη στο μιτοχονδριακό DNA, αυξάνουν την έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών. Οι ινοβλάστες είναι ευαίσθητοι στην UVA, ύστερα από παρατεταμένη έκθεση καταστρέφονται και έτσι υπάρχει καταστολή του κολλαγόνου και της ελαστίνης, προκαλώντας φωτογήρανση (7). Μια άλλη οδός είναι η άμεση επίδραση της UVA στο DNA. Φαίνεται πως αυτό γίνεται με τον σχηματισμό CPD, διμερή κυκλοβουτάνης πυριμιδίνης (CPDs), κάτι το οποίο έχει ανιχνευθεί σε πολυάριθμες μελέτες (10). Αρχικά, θεωρούσαν πως για την παραγωγή CPDs ήταν υποχρεωτική η παρουσία κάποιου ενδογενούς φωτοευασθητοποιητή, όπως είναι η μελανίνη. Ωστόσο, φάνηκε από πολυάριθμες μελέτες πως τα CPDs παράγονται και απουσία τέτοιων ενδοκυτταρικών ουσιών. Ο κύριος σχηματισμός CPD στις θέσεις TT μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η ενέργεια των φωτονίων UVA είναι επαρκής για να διεγείρει άμεσα τις βάσεις θυμίνης. Ωστόσο, ο λεπτομερής μηχανισμός του σχηματισμού της βλάβης παραμένει ασαφής (6). Έτσι, λοιπόν, η προστασία έναντι των CPD απαιτεί πλήρη αποκλεισμό των προσπιπτόντων φωτονίων. Τονίζεται ότι όλοι οι φωτοτραυματισμοί είναι προμεταλλαξιογόνοι και ακόμη και ένας μικρός αριθμός από αυτούς μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές μεταλλάξεις και γονιδιωματική αστάθεια σε ένα προσβεβλημένο κύτταρο(6).

3. ΑΝΤΗΛΙΑΚΗ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ

3.1 ΟΡΓΑΝΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΟΡΓΑΝΑ ΑΝΤΗΛΙΑΚΑ ΦΙΛΤΡΑ

Η εφαρμογή αντηλιακών καλλυντικών προϊόντων αποτελεί απαραίτητο μέτρο πρόληψης των παραπάνω βλαβών. Ωστόσο, η προστασία με την χρήση των αντηλιακών έναντι της ανάπτυξης καρκίνου του δέρματος έχει μόνο επιβεβαιωθεί για την ακτινική υπερκεράτωση και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Για τους άλλους δυο συνήθεις τύπους καρκίνου, το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και το κακοήθες μελάνωμα, τα επιστημονικά δεδομένα παραμένουν ασαφή(11). Το αντηλιακό μπορεί αν έχει την μορφή κρέμας, σπρέι, τζελ, butter, αφρού ή στικ. Έχει τοπική καλλυντική χρήση. Τα αντηλιακά διακρίνονται στα οργανικά αντηλιακά, τα οποία περιέχουν χημικές ουσίες που απορροφούν ή φιλτράρουν την UV ακτινοβολία και στα ανόργανα τα οποία περιέχουν οξείδια μετάλλων που απορροφούν και σκεδάζουν την UV ακτινοβολία. Τα περισσότερα αντηλιακά περιέχουν δυο χημικά φίλτρα με υψηλό δείκτη προστασίας (sun protection factor, SPF), ένα υπεύθυνο για την UVB και ένα για την UVA. Άλλα μπορεί να περιέχουν φυσικά φίλτρα. Ωστόσο, πολλά από τα οργανικά φίλτρα (όπως avobenzene, octinoxate, benzophenone, octocrylene) εξαιτίας του μεγάλου περιβαλλοντολογικού αντίκτυπου, έχουν δεχθεί έντονη κριτική τόσο από καταναλωτές όσο και από κυβερνήσεις χωρών. Η Χαβάη πρόσφατα εξέδωσε νομοσχέδιο με ισχύ από 1η Ιανουαρίου του 2021 ενάντια στη χρήση και πώληση αντηλιακών που περιέχουν avobenzene ή octinoxate, καθώς πολυετείς έρευνες αποδεικνύουν το αρνητικό αντίκτυπο τους στα κοράλλια. Η πρόσφατη πανδημία της COVID-19 και όλα τα συνδεδεμένα με αυτή παγκόσμια γεγονότα απέδειξαν πως οι τάσεις της αγοράς για τα καλλυντικά προϊόντα επηρεάζονται έντονα από την αντίληψη των καταναλωτών και συνεπώς είναι συνεχώς μεταβαλλόμενες. Η πανδημία ήταν ένας ακόμη λόγος στο να ενισχυθεί ο προσανατολισμός, που εδώ και χρόνια υπήρχε, προς πιο φυσικά και «καθαρά» προϊόντα (4). Έτσι, τα ανόργανα αντηλιακά με φυσικά φίλτρα φαίνεται πως αποτελούν ένα ταχέως αναπτυσσόμενο τμήμα της αγοράς. Στα πλεονεκτήματά τους συγκαταλέγονται ότι έχουν πιο ευρύ φάσμα απορρόφησης UV ακτινοβολίας καθώς απορροφούν και σκεδάζουν τις UVA και UVB ακτινοβολίες, έχουν μικρή διείσδυση στο δέρμα και δεν προκαλούν ερεθισμούς στο δέρμα (12). Η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Administration, FDA)

έχει εγκρίνει το διοξείδιο του τιτανίου (Titanium dioxide, TiO_2) και το οξείδιο του ψευδαργύρου (Zinc oxide, ZnO) ως φυσικά ανόργανα φίλτρα (13).

3.2 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΙΔΑΝΙΚΟΥ ΑΝΤΙΗΛΙΑΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Το ιδανικό αντιηλιακό καλλυντικό προϊόν πρέπει να διακατέχει ορισμένες χημικές, φυσικές και λειτουργικές αρχές. Η επιθυμητή χημική συμπεριφορά ενός αντιηλιακού προϊόντος είναι η αδράνεια, η μη ερεθιστικότητα, η φωτοσταθερότητα και η συμβατότητα με άλλα συστατικά. Στα φυσικά χαρακτηριστικά συγκαταλέγονται το χαμηλό ιξώδες, το οποίο βοηθά στην καλή επάλειψη του αντιηλιακού, η ελκυστική εμφάνιση, το μικρό μέγεθος μορίων, η αδιάβροχη ικανότητα, η κατάλληλη διαλυτότητα και το να είναι άοσμο. Στα λειτουργικά χαρακτηριστικά περιλαμβάνονται η ικανότητα προστασίας σε ένα ευρύ φάσμα κύματος ακτινοβολίας και η περιορισμένη συστηματική απορρόφηση μέσω του δέρματος ώστε να υπάρχει η ελάχιστη ευαισθητοποίηση. Τέλος, τα διαθέσιμα προϊόντα θα πρέπει να είναι οικονομικά προσιτά, μη ρυπογόνα και άμεσα διαθέσιμα (14).

4.ΤΟ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΤΙΤΑΝΙΟΥ TiO_2

4.1 ΟΡΙΣΜΟΣ, ΚΡΥΣΤΑΛΛΙΚΕΣ ΔΟΜΕΣ, ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ

Το τιτάνιο (titanium, Ti) είναι το 9^ο πιο άφθονο στοιχείο και αποτελεί περίπου το 0,6% w/w του στερεού του φλοιού της Γης. Εμφανίζεται στην φύση πάντα σε ενώσεις και στα ορυκτά του υπάρχει συνήθως οξυγόνο. Το διοξείδιο του τιτανίου, οξείδιο του τιτανίου (IV) ή τιτανία είναι το οξείδιο του τιτανίου που απαντάται στη φύση (15). Είναι μια άοσμη, άγευστη, λευκή σκόνη με Ph 7,5. Παρατηρούνται τρεις κρυσταλλικές δομές, το ρουτίλιο με τετραγωνική δομή, ο ανατάσης με τετραγωνική δομή με διαφορετική διεύθυνση των ατόμων στο χώρο σε σχέση με αυτών του ρουτιλίου και ο βρουκίτης με ορθορομβική δομή. Από αυτές τις τρεις κρυσταλλικές δομές, το ρουτίλιο είναι η πιο άφθονη μορφή στη φύση. Εμφανίζεται κυρίως σε πυριγενή πετρώματα και μεταμορφικούς βράχους που βρίσκονται σε υψηλές θερμοκρασίες και

υψηλές συνθήκες πίεσης. Ο ανατάσης εμφανίζεται ως μαύρο στερεό λόγω ακαθαρσιών στη φύση, διαφορετικά είναι άχρωμος ή λευκός. Ο ανατάσης είναι μια μεταστατική μορφή καθώς σε θερμοκρασίες άνω των 600°C μετατρέπεται σε ρουτίλιο. Ο βρουκίτης είναι επίσης μεταστατικός αλλά χρησιμοποιείται σπανίως σαν κύρια φάση στις συνθετικές σκόνες. Τα μόρια του ρουτιλίου είναι θερμοδυναμικά σταθερά μόρια όταν μειώνεται το μέγεθος των κρυστάλλων και για αυτό χρησιμοποιούνται συχνά στις λεπτόκοκκες σκόνες. Ο ανατάσης έχει ταυτοποιηθεί σαν η πιο φωτοδραστική μορφή του TiO_2 (16).

Το TiO_2 είναι ημιαγώγιμο με ενεργειακό χάσμα 3.2eV για τον ανατάση, 3.0eV για το ρουτίλιο και ≈ 3.2 eV για τον μπρουκίτη (17). Τα 3.2eV σημαίνουν περίπου 387,45nm για τον ανατάση, ενώ 3.0 eV σημαίνουν περίπου 413,28 nm για το ρουτίλιο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το TiO_2 να μην απορροφά το ορατό φάσμα της ακτινοβολίας (380-700nm), το οποίο σκεδάζεται και ανακλάται, και να απορροφά στο UV φάσμα (UVA 320-400 και UVB 290-320) (12). Το TiO_2 διαθέτει πολλές δυνατότητες απορρόφησης χάρη στην ηλεκτρονιακή του δομή, αρκεί η ενέργεια που είναι να απορροφηθεί να υπερβαίνει το ενεργειακό χάσμα. Για αυτό οι κρύσταλλοι TiO_2 απορροφούν κυρίως UVB ακτινοβολία. Σύμφωνα με μια μελέτη χρησιμοποιήθηκε το (CID 26042) ένας συγκεκριμένος τύπος TiO_2 με κρυσταλλική δομή ρουτιλίου. Αυτή η μορφή προσφέρει την υψηλότερη αποδοτικότητα για την UV απορρόφηση. Το άκρο απορρόφησης ξεκινά περίπου στα 380-400 nm ,ενώ για τον τύπο ανατάσης είναι 360-380 nm (18).

4.2 ΧΡΗΣΕΙΣ, ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ, ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΧΡΗΣΗΣ

Το TiO_2 είναι ουσία με ευρεία χρήση σε διάφορους τομείς όπως στη βιομηχανία, στη φαρμακευτική, στην ιατρική, χάρη στην υψηλή φυσική του σταθερότητα και την μη τοξικότητά του, αν και υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία υπέρ αυτής της ιδιότητας, ενώ το 2010 συγκαταλέγεται στην ομάδα 2B, δηλαδή πιθανόν καρκινογόνο για τον άνθρωπο (19). Το TiO_2 είναι ενεργό συστατικό σε 1867 προϊόντα (20). Έχει χρησιμοποιηθεί στα αντηλιακά σαν ενεργό συστατικό ήδη από το 1952 (12), ενώ για πάνω από 15 χρόνια βρίσκεται στα καλλυντικά σε μέγεθος σωματιδίων 0,1-10.0μm (100-10000nm) είτε με την κρυσταλλική δομή του ανατάση είτε του ρουτιλίου (11). Ωστόσο, αυτά τα φυσικά φίλτρα όταν βρίσκονται σε κανονικό εύρος μεγέθους σωματιδίων, 150-300nm, έχουν κακή διασπορά σωματιδίων, κάτι που δυσκολεύει την εφαρμογή τους (21). Τα ανόργανα αντηλιακά είναι πιο δύσκολο να κατασκευαστούν λόγω της φύσης των

μορίων τους. Αρχικά διατίθονταν σε κρέμες που ήταν κολλώδεις, ελαιώδεις και δυσάρεστες στην χρήση (14). Ένα άλλο μειονέκτημα είναι ότι εμφανίζεται κατά την εφαρμογή τους ένα λευκό ανεπιθύμητο χρώμα στο δέρμα λόγω πρώτον, ότι το μέγεθος αυτών των σωματιδίων (>200nm) επιτρέπει την αντανάκλαση όχι μόνο της UV αλλά και του ορατού φάσματος της ακτινοβολίας και δεύτερον, λόγω του αμετάβλητου υψηλού δείκτη διάθλασης 2.6. Για αυτό το λόγο οι κατασκευαστές μείωσαν το μέγεθος των σωματιδίων ώστε να βελτιώσουν την εμφάνιση αυτών των καλλυντικών αντιηλιακών. Μόρια μεγέθους μεταξύ 15-50nm εμφανίζουν μια λιγότερο λευκή απόχρωση καθώς δεν αντανακλούν την ορατή ακτινοβολία. Η περαιτέρω απορρόφηση της ακτινοβολίας επιτρέπει την χρήση τους και σε άλλες καλλυντικές μορφές αντιηλιακών, όπως είναι οι λοσιόν και τα γαλακτώματα. Η σχέση μεταξύ μεγέθους σωματιδίων και εξασθένησης της ακτινοβολίας μελετήθηκε βάσει της θεωρίας της σκέδασης Mie (η οποία βέβαια αναφέρεται για σφαιρικά μόρια και αναφέρεται στην σκέδαση ηλεκτρομαγνητικών κυμάτων των οποίων το μήκος κύματος είναι μικρότερο ή συγκρίσιμο με την διάμετρο των σκεδαστών, μια σκέδαση που γίνεται κυρίως κατά την κατεύθυνση της ακτινοβολίας) και βρέθηκε ότι μόρια μεταξύ 20-100nm εξασθενούν καλύτερα τα 290nm(UVB), 80-160nm εξασθενούν τα 350nm (UVA), ενώ 120-180nm τα 400nm (UVA). Βάσει της σκέδασης Rayleigh (αναφέρεται στην σκέδαση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας όταν το μήκος κύματος της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας είναι αρκετά μεγαλύτερο από την διάμετρο των μορίων) για την ακτινοβολία κάτω των 400nm τα σωματίδια πρέπει να είναι μικρότερα(22).

4.3 ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ TiO_2

4.3.1 Σύνθεση των νανοσωματιδίων, πράσινη επιλογή

Αυτά τα μικρότερα σε μέγεθος σωματίδια ονομάζονται νανοσωματίδια (NPs ,nanoparticules). Η σύνθεση των νανοσωματιδίων αποτελεί αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνών. Η σύνθεσή τους μπορεί να πραγματοποιηθεί μέσω διάφορων τεχνικών, για παράδειγμα υδροθερμική, sol-gel, ηλεκτροχημική ανοδική οξείδωση κ.ά. Οι πιο συνηθισμένες πρόδρομες ουσίες δημιουργίας των νανοσωματιδίων TiO_2 είναι titanium IV alcoxide, titanium tetra isopropoxide TTIP, titanium butoxide $Ti(OBu)_4$ και titanium tetrachloride $TiCl_4$. Το $TiCl_4$ είναι το πιο τοξικό και διαβρωτικό, ενώ το titanium alcoxide IV είναι κοστοβόρο και διαλυτό σε οργανικούς διαλύτες. Η μεγάλη

ποσότητα της ελεύθερης ενέργειας που παράγεται κατά τον σχηματισμό της τιτανίας οφείλεται στην μεγάλη δραστικότητα των προδρόμων μορφών της τιτανίας, δυσκολεύοντας έτσι τον σχεδιασμό προϊόντων με υψηλό έλεγχο του μεγέθους και σχήματος των μορίων. Επιπλέον, η κατασκευή τους σε θερμοκρασίες δωματίου οδηγούν σε σχηματισμό άμορφων δομών ή ελλιπών κρυσταλλικών δομών στη μορφή του ανατάση. Για αυτό το λόγο γίνονται σημαντικές προσπάθειες ώστε να μειωθεί η δραστικότητα των πρόδρομων μορφών τιτανίας και να βελτιωθεί η κρυσταλλικότητα(16). Η κατάλληλη επιλογή για την σύνθεση νανοσωματιδίων είναι η πράσινη επιλογή. Οι ερευνητές κατόρθωσαν επιτυχώς να συνθέσουν TiO_2 χρησιμοποιώντας φιλικά προς το περιβάλλον υλικά, πιο συγκεκριμένα μέρη φυτών, όπως φύλλα, φρούτα, ρίζες. Για παράδειγμα, χρησιμοποιήθηκε εκχύλισμα από τα φύλλα του Άκορου καλάμου (*Acorus calamus*, a. calamus) για την παραγωγή TiO_2 (23).

4.3.2 Τα γαλακτώματα ως κύρια μορφή αντιηλιακού με TiO_2 και η κατάλληλη φάση προσθήκης TiO_2 κατά την σύνθεση

Συνήθως τα γαλακτώματα είναι η κύρια μορφή αντιηλιακού με περιεκτικότητα σε ανόργανα φυσικά φίλτρα UV. Πιο συχνά τα γαλακτώματα που περιέχουν TiO_2 έχουν μια υδάτινη φάση, μια ελαιώδη φάση και μια επιφανειοδραστική ουσία, οι οποίες αναμιγνύονται ώστε να δημιουργηθεί μια σταθερή κρέμα (22). Ιδιαίτερη σημασία έχει ακόμη η φάση στην οποία θα προστεθούν τα TiO_2 στην σύνθεση του αντιηλιακού προϊόντος, καθώς αυτό επηρεάζει την απορρόφηση του αντιηλιακού από το δέρμα. Έτσι, όταν τα $microfineTiO_2$ προστεθούν στην λιπαρή φάση απορροφούνται πιο εύκολα από το δέρμα από ότι αν προστεθούν στην υδατική φάση. Κατά την παρασκευή O/W σύνθεσης που περιείχε $microfine TiO_2$ στην υδατική φάση παρατηρήθηκε ότι με αυτή τη σύνθεση τα $microfines$ δεν μπορούσαν να διαπεράσουν το δέρμα και η σύνθεση είχε ευμετάβλητη διάρκεια ζωής σε διαφορετικές θερμοκρασίες. Αν γίνει η ίδια σύνθεση αλλά ενσωματωθούν τα $microfines TiO_2$ σε λιποσώματα δεν αλλάζει η σταθερότητα, αλλά αλλάζει η δερματική διαπερατότητα (24). Υπάρχει μια εξαιρετική τάση των μορίων TiO_2 ιδιαιτέρως των νανοσωματιδίων TiO_2 να διανέμονται ανομοιόμορφα στο μίγμα και να σχηματίζουν συσσωματώματα (22). Αυτό έχει σαν συνέπεια την αδυναμία ενός ενιαίου ομοιόμορφου φιλμ στο δέρμα, με αποτέλεσμα μειωμένη αποτελεσματικότητα και αισθητική. Η ενέργεια που δίνεται ώστε να ομογενοποιηθεί το μίγμα δεν είναι επαρκής ώστε να διασπάσει τα συσσωματώματα

που δημιουργούνται. Η τάση αυτή των νανοσωματιδίων TiO_2 να συσσωρεύονται υπάρχει λόγω δυνάμεων van der Waals, ηλεκτροστατικών δυνάμεων, δεσμών υδρογόνου και αλληλεπιδράσεων με μόρια νερού που απορροφώνται από την επιφάνεια των νανοσωματιδίων(22). Προσπάθειες διαχωρισμού αυτών των συσσωματωμάτων γίνεται με ποικίλους μηχανισμούς, όπως με πολυηλεκτρολύτες (16).

4.3.3 Βελτιωμένες ιδιότητες του προϊόντος λόγω της ένταξης των νανοσωματιδίων

Η μετατροπή των μικροσωματιδίων σε νανοσωματίδια βελτίωσε τον βαθμό απορρόφησης της UV ακτινοβολίας καθώς και μείωσε την σκέδαση και αντανάκλαση στο ορατό φάσμα της ακτινοβολίας, κάτι που δημιουργούσε μια λευκή απόχρωση στο δέρμα, βελτιώνοντας την όψη αυτών των αντηλιακών καλλυντικών (25). Αυτό συμβαίνει καθώς αλλάζει το ενεργειακό χάσμα και έτσι το όριο απορρόφησης της ακτινοβολίας μετατοπίζεται προς το μπλε φάσμα (υποχρωματική μετατόπιση) (11). Το ποσοστό ανάκλασης της UV ακτινοβολίας υπολογίζεται γύρω στο 5%, καθώς το περισσότερο απορροφάται, ενώ το ποσοστό ανάκλασης του ορατού φάσματος της ακτινοβολίας κυμαίνεται γύρω στο 30-50%(25). Το μέγεθος 15-50nm φαίνεται να έχει λιγότερο οπák εμφάνιση καθώς μειώνεται η ικανότητα των σωματιδίων να αντανάκλουν την ορατή ακτινοβολία (22). Το μέγεθος των 40-60nm φαίνεται πως είναι το κατάλληλο ώστε να επιτυγχάνεται η αποδεκτή προστασία από την UV καθώς και να υπάρχει ικανοποιητική διαφάνεια (26). Τα TiO_2 σωματίδια ανακλούν και σκεδάζουν το UV ορατό φως με την μεγαλύτερη αποδοτικότητα στο μέγεθος 60-120 nm. Το μέγεθος του διοξειδίου του τιτανίου έχει άμεση επιρροή στην σκέδαση του ορατού φωτός. Η μέγιστη αποτελεσματικότητα επιτυγχάνεται στα μεγέθη 150-250 nm. Μειώνοντας το μέγεθος των σωματιδίων, η σκέδαση του ορατού φωτός ελαττώνεται και τελικά στο μέγεθος 10-20nm παύει εντελώς. Το TiO_2 σαν χημική ένωση ανεξαρτήτου του μεγέθους των σωματιδίων του διατηρεί την ιδιότητα του να απορροφά την UV ακτινοβολία. Η μείωση του πρωταρχικού μεγέθους του σωματιδίου στα 50-100nm έχει σαν αποτέλεσμα την καλή απορρόφηση της UV ακτινοβολίας και τον χαμηλό σκεδασμό στο ορατό φως (18).

4.3.4 Αλλαγές των ιδιοτήτων του προϊόντος με την ένταξη των νανοσωματιδίων κατά την σύνθεση

Ο FDA δεν έχει ακόμη καθορίσει τους ορισμούς της νανοτεχνολογίας, των νανοϋλικών, της νανοκλίμακας και άλλων σχετικών όρων. Αυτοί οι όροι χρησιμοποιούνται σε σχέση με την μηχανική των υλικών και έτσι σαν νανοσωματίδια αναφέρονται τα σωματίδια που μια τουλάχιστον διάστασή τους κυμαίνεται στην κλίμακα 1-100nm(27). Αυτός ο ορισμός είναι ιδιαίτερα ευρύς και δεν διαφοροποιεί τα σωματίδια με μέγεθος μικρότερο από 100nm(28).

Η μείωση του μεγέθους σε νανοσωματίδια έχει σαν αποτέλεσμα κάποιες αρχές-ιδιότητες των υλικών να αλλάζουν. Γίνονται πιο βιοενεργά και ευκολότερα διαπερνούν το δέρμα και εισχωρούν και σε άλλους ιστούς, προκαλώντας ερωτηματικά για την ασφάλειά τους(21).Υπάρχει ντιμπέιτ όσον αφορά την πιθανότητα αυτά τα νανοσωματίδια να είναι μακροπρόθεσμα τοξικά(26).

4.4 ΟΔΟΙ ΕΚΘΕΣΗΣ ΤΩΝ TiO₂

4.4.1 Διαδερμική απορρόφηση

Η δερματική έκθεση είναι η πιο συχνή οδός εισόδου αυτών των σωματιδίων στον άνθρωπο. Όμως, σκεπτόμενοι την συμπεριφορά του ανθρώπου κατά την χρήση του αντηλιακού, μπορεί να εισχωρήσουν και με άλλες οδούς όπως μέσω του γαστρεντερικού ή μέσω της αναπνευστικής οδού, αφού ένα μεγάλο μέρος τρώει και πίνει ενώ έχει κάνει χρήση του αντηλιακού προϊόντος. Με βάση την συνιστώμενη εφαρμογή των 2mg/cm² ένας μέσος ενήλικας των 78kg με συνολική επιφάνεια δέρματος περίπου 2 m², σε κάθε εφαρμογή τοποθετεί περίπου 40g αντηλιακού και υπολογίζοντας την περιεκτικότητα σε ενεργά συστατικά περίπου 10% (το μέγιστο επιτρεπόμενο όριο είναι το 25%) σε ένα τυπικό εμπορικό αντηλιακό, έρχεται σε μέγιστη έκθεση των 50mg/kg. Βέβαια αυτές οι ποσότητες είναι κατά προσέγγιση καθώς

η συμπεριφορά του ανθρώπου πολλές φορές δεν ακολουθεί τα πρότυπα και τις οδηγίες του κατασκευαστή και έτσι οι ποσότητες αυτές μπορεί να είναι μικρότερες(21).

Η αποτελεσματικότητα του φραγμού του δέρματος έναντι της εισόδου διαφόρων μορίων οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, όπως είναι η μοναδική δομή των λιπιδίων που περιβάλλουν τα κερατινοκύτταρα, καθώς τα λιπίδια αυτά σχηματίζουν δυο ελασματοειδείς φάσεις, μέσα στις οποίες είναι δομημένα σε πλέγματα, με επαναλαμβανόμενες αποστάσεις 6-13nm, οι ισχυρές συνδέσεις των κερατινοκυττάρων, οι σχετιζόμενοι με το δέρμα ανοσοποιητικοί παράγοντες και οι λιπώδες εκκρίσεις-σμήγμα από τον θύλακα της τρίχας (13).

Η διαπέραση της κεράτινης στιβάδας μπορεί να γίνει μέσω διαφόρων οδών, όπως διακυτταρικά, παρακυτταρικά, είτε μέσω των ιδρωτοποιών αδένων, των θυλάκων των τριχών, των σμηγματογόνων αδένων. Η διακυτταρική οδός φαίνεται πως είναι μικρής σημασίας λόγω της μεγάλης αδιαπερατότητας των κερατινοκυττάρων. Η παρακυτταρική οδός επιτρέπει την μεταφορά ουσιών με ελικοειδή πορεία ανάμεσα από τα κερατινοκύτταρα μέσω υγρών δομών. Οι ιδρωτοποιοί αδένες έχουν πόρους που κυμαίνονται από $5 \times 10^4 \text{nm}$ – 0.5-0.7nm και τα διαστήματα μεταξύ των κερατινοκυττάρων κυμαίνονται στα 20-30nm. Βέβαια έχουν αναφερθεί αλλοιώσεις της κεράτινης στιβάδας ύστερα από καθημερινή ηλιακή έκθεση. Τέλος, το πάχος της κεράτινης στιβάδας καθορίζει την δυνατότητα μεταφοράς ενός μορίου στα κατώτερα κύτταρα του δέρματος. Το πάχος διαφέρει ανάλογα με το μέρος του σώματος και ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τον φωτότυπο(11).

Έρευνες αναφέρουν ότι τα TiO_2 Nps δεν μπορούν να διαπεράσουν την κεράτινη στιβάδα στο υγιές ή το κατεστραμμένο δέρμα και έτσι μπορεί να βρεθούν μόνο σε αυτή και στην επιδερμίδα χωρίς να φτάσουν στον εγκέφαλο ή σε άλλα όργανα. Ωστόσο, θα πρέπει να διεξαχθούν έρευνες με πιο ρεαλιστικές συνθήκες ώστε τελικά να δοθούν σαφή συμπεράσματα για την ασφάλεια των TiO_2 Nps σε ένα δέρμα με μακροχρόνια έκθεση στην UV.

4.4.2 Πνευμονική έκθεση, εισπνοή

Η έκθεση στα νανοσωματίδια μπορεί να γίνει στον χώρο παρασκευής των αντιηλιακών. Σε μια έρευνα βρέθηκε πως η εισπνεύσιμη συγκέντρωση TiO_2 των εργαζομένων σε

αυτούς τους χώρους έφτανε τα $150\mu\text{g}/\text{m}^3$. Διάφορες έρευνες υπέδειξαν ότι με ανεπαρκή προστασία η εισπνοή του αεροζόλ νανοσωματιδίων μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικές και συστηματικές αλλαγές(21). Οι πνεύμονες δεν έχουν την δυνατότητα απομάκρυνσης των νανοσωματιδίων, κάτι που διατηρεί την πιθανότητα αυτά τα νανοσωματίδια να συγκεντρώνονται και να αυξάνονται στις κυψελίδες και πιθανόν να απορροφούνται από την κυκλοφορία του αίματος. Αν αυτό μπορεί να συμβεί τότε υπάρχει πιθανότητα καταστροφής διαφόρων εσωτερικών οργάνων(13). Σύμφωνα με την IARC (International Agency for Research on Cancer) το TiO_2 ταξινομήθηκε στην ομάδα 2B καρκινογένεσης, δηλαδή πιθανόν καρκινογόνο για τους ανθρώπους(11). Ο διεθνής οργανισμός ερευνών για τον καρκίνο έχει κατατάξει το TiO_2 σαν πιθανό καρκινογόνο όταν εισπνέεται σε μεγάλη ποσότητα (29). Αυτή η ταξινόμηση βασίστηκε σε πειραματικές έρευνες (30). Σε μια από αυτές παρατηρήθηκε πως αυξήθηκε ο αριθμός των καρκινοπαθούντων αρουραίων ύστερα από εισπνοή TiO_2 σε μεγάλες ποσότητες (31). Εξαιτίας του πιθανού καρκινογενετικού ρίσκου κατά την εισπνοή ο οργανισμός EWG (Environmental Working Group) αντιτίθεται στην παραγωγή αντιηλιακών προϊόντων σκόνης ή σπρέι που περιέχουν ZnO και TiO_2 (13).

Μια πολύ σημαντική οδός πρόσληψης των νανοσωματιδίων TiO_2 είναι μέσω της εισπνοής. Αυτό αφορά τόσο το προσωπικό που εργάζεται στα εργοστάσια παρασκευής αυτών των προϊόντων όσο και τους καταναλωτές όταν γίνεται η χρήση των αντιηλιακών σπρέι ή αεροζόλ. Μια μελέτη ασχολήθηκε με τον υπολογισμό του πιθανού κινδύνου για την υγεία ύστερα από τη χρήση αντιηλιακού σπρέι που περιέχει νανοσωματίδια. Στα τρία προϊόντα που αξιολογήθηκαν ο κίνδυνος έκθεσης δεν ήταν σημαντικός, καθώς υπήρξε μικρότερος των ορίων που θέτει ο οργανισμός (NIOSH) (32). Όμως, η εκτίμηση αυτή μπορεί να αλλάξει και ο κίνδυνος να είναι υψηλότερος σε περίπτωση συχνότερης χρήσης από αυτή που εφαρμόστηκε στο πειραματικό μοντέλο ή μεγαλύτερης διάρκειας έκθεσης, καθώς πολλές φορές οι καταναλωτές δεν προσαρμόζονται στις οδηγίες και συστάσεις των ετικετών των προϊόντων. Επιπλέον, ο κίνδυνος ενδέχεται να είναι αυξημένος σε περιπτώσεις ατόμων με αλλεργικές παθήσεις των αεραγωγών, όπως φάνηκε σε μια έρευνα σε ποντίκια (33). Σημειώνεται πως σημαντικό ρόλο στην τοξικότητα των NP παίζουν τα χαρακτηριστικά των NP, όπως το σχήμα, το μέγεθος και η επιφανειακή επίστρωση (34). Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει την τοξικότητα του αναπνευστικού συστήματος που προκαλείται από τα NP TiO_2 διαφορετικών μεγεθών. Σε μια μελέτη ύστερα από μια εβδομάδα έκθεσης σε

ενδοτραχειακή ενστάλαξη, τα NP TiO₂ μεγέθους 5nm οδήγησαν σε πιο σοβαρή φλεγμονή από ότι τα σωματίδια μεγέθους 21 ή 50nm (35). Σε ένα πείραμα που περιελάμβανε εξάωρη οξεία έκθεση αρουραίων σε 20 mg m⁻³ αερολύματος TiO₂ NPs διαφόρων μεγεθών, διαπιστώθηκαν τα ακόλουθα: (i) μεγαλύτερα NPs TiO₂ (>100 nm) είχαν οξεία φλεγμονώδη δράση, με σημαντική αύξηση των ουδετερόφιλων που βρέθηκε στο υγρό του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BronchoAlveolar Lavage, BAL) (ii) μικρότερα NPs TiO₂ (5, 10-30 ή 50nm) προκάλεσαν μόνο σημαντικό οξειδωτικό στρες και κυτταροτοξικότητα και (iii) μεγαλύτερα NP TiO₂ είχαν πιο σοβαρή τοξική επίδραση από τα μικρότερα NPs TiO₂(34). Η προτεινόμενη ποσότητα ημερήσιας χρήσης αντιηλιακών σε σπρέι και ο αριθμός πίεσης σε κάθε ψεκασμό είναι 40gr και 66gr, αντίστοιχα(36). Το TiO₂ είναι ασφαλές στις συγκεντρώσεις έως και 25% του προϊόντος κατά βάρος. Αυτό υποστηρίζεται τόσο από την ANVISA όσο και από την Φαρμακοβιομηχανία των Ηνωμένων εθνών (United States Pharmacopeia , USP) (16).

Πραγματοποιήθηκε έρευνα που αφορούσε την τοξικότητα των TiO₂ NPs στον πνεύμονα. Βρέθηκε πως σε nano επίπεδο το οξείδιο του τιτανίου εναποτίθεται στις κυψέλες, συσσωματώνεται και προσβάλλει την πνευμονική μεμβράνη προκαλώντας φλεγμονώδη απόκριση και τραυματισμό των πνευμόνων, ενώ παράλληλα επηρεάζει την κυτταρική αναδόμηση των πνευμόνων. Βρέθηκε πως η μορφή του ανατάση ήταν πιο τοξική καθώς προκαλούσε μεγαλύτερη παραγωγή ROS. Η επικάλυψη του TiO₂ με silica και alumina μπορεί να μειώσει την πνευμονική φλεγμονώδη απόκριση και την κυτταροτοξικότητα σε κάποιο βαθμό. Για την αποσαφήνιση των μηχανισμών δράσης των νανοσωματιδίων TiO₂ και τελικά για τον έλεγχο της τοξικότητας τους θα πρέπει να γίνει σαφής χαρακτηρισμός, δηλαδή λεπτομερής αναφορά του μεγέθους τους, της κρυσταλλικής τους φάσης, της διασποράς τους, των ουσιών που χρησιμοποιούνται για επικάλυψη, της συσσωρεύσής τους και της χημικής τους σύνθεσης(34).

Σύμφωνα με μια έρευνα TiO₂ Nps με διάμετρο περίπου 120nm που χρησιμοποιούνται στα αντιηλιακά δεν έχουν άμεσο τοξικολογικό αντίκτυπο στην ανθρώπινη υγεία στον τομέα της φωτοβιολογίας (18), (13).

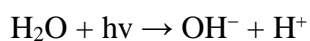
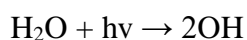
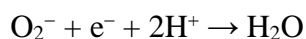
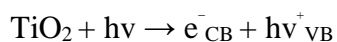
Ανάλογα με το μέγεθός τους τα νανοσωματίδια μπορούν να βρεθούν σε διαφορετικό σημείο στην αναπνευστική οδό. Τα νανοσωματίδια που έχουν μέγεθος 1nm μπορούν να βρεθούν στην ρινοφαρυγγική περιοχή σε ποσοστό 90% ενώ το υπόλοιπο 10% θα

βρεθεί στην τραχειοβρογχική περιοχή. Τα νανοσωματίδια με μέγεθος 20nm θα βρεθούν σε ποσοστό 50% στην φατνιακή περιοχή. Μεγαλύτερα σωματίδια της τάξης των 0,5-10μm παραμένουν στο επιθήλιο των αεραγωγών και κυψελίδων του πνεύμονα(37).

4.5 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ TiO₂ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΕΡΙΩΔΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Ιδιαίτερα σημαντικό είναι να μελετήσουμε τις επιδράσεις που έχουν τα νανοσωματίδια αυτά με τον οργανισμό ύστερα από αλληλεπίδραση με την υπεριώδη ακτινοβολία. Σε συνθήκες σκότους το διοξείδιο του τιτανίου θεωρείται ένα ανενεργό στοιχείο. Όταν όμως εκτεθεί στην UV ακτινοβολία γίνεται ιδιαίτερα βιοενεργό στοιχείο(12). Ωστόσο, αναφέρεται πως ακόμη και με απουσία ακτινοβολίας έχουν παρατηρηθεί χημικές αλληλεπιδράσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε κυτταροτοξικότητα και γενετοξικότητα(11). Η φωτοκαταλυτική δραστηριότητα του TiO₂ αυξάνεται καθώς μειώνεται το μέγεθος του σωματιδίου σε NPs(21). Πιο συγκεκριμένα το TiO₂ είναι αδιάλυτο στο νερό(12). Το φάσμα απορρόφησης του TiO₂ μεταφέρεται στο UVB κυρίως φάσμα καθώς μειώνεται το μέγεθος του σωματιδίου. Μαζί το ZnO και το TiO₂ παρέχουν καλό εύρος απορρόφησης και προστασίας(13).

Όταν το TiO₂ απορροφά την UV στον υδάτινο διακυτταρικό χώρο ξεκινά μια σειρά αντιδράσεων. Με την παρουσία νερού και την έκθεση στην UV δημιουργούνται ελεύθερες ρίζες στην επιφάνεια των TiO₂. Κατά την έκθεση στην UV ακτινοβολία λαμβάνει χώρα η εξής αντίδραση:



(38). Έτσι, δημιουργούνται οι ελεύθερες ρίζες. Με την χρήση χημικών μεθόδων αποδείχθηκε ότι όλα τα αντιηλιακά που περιείχαν TiO_2 Nps κατέλυαν την φωτοοξειδωση της φαινόλης, καθώς κατέλυαν και βλάβες στο DNA in vitro και σε καλλιέργειες ανθρώπινων ινοβλαστών. Οι βλάβες στο γενετικό υλικό προήλθαν από φωτογεννημένες ρίζες OH(12). Παρόλα αυτά υπάρχουν μηχανισμοί αντιμετώπισης των ελεύθερων ριζών από την επιφάνεια του δέρματος(13).

4.6 ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ TiO_2

4.6.1 Αιματοεγκεφαλικός φραγμός

Η νανονευροτοξικότητα είναι ένα ακόμη κομμάτι που χρήζει περαιτέρω έρευνα. Τα νανοσωματίδια έχουν την ικανότητα να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό(21). Ενώ αυτό είναι επιθυμητό για διάφορα συστήματα μεταφοράς θεραπευτικών ουσιών, μπορεί να είναι και επικίνδυνο λόγω της συσσώρευσης αυτών των ουσιών στον εγκέφαλο. Σε μια in vivo έρευνα σε ποντίκια, μελετήθηκε η συστηματική επίδραση των NPs TiO_2 , με διάμετρο 3nm. Το πείραμα έγινε με ενσταλάξεις στην τραχεία μια φορά την εβδομάδα για τέσσερις συνεχόμενες εβδομάδες με συνολική δόση των 13.2 mg/kg και σε 28 μέρες μελετήθηκαν τα αποτελέσματα. Βρέθηκαν μέσα σε τέσσερις εβδομάδες συγκεντρώσεις φλεγμονωδών κυττάρων και νέκρωση νευρώνων. Φάνηκε πως τα NPs TiO_2 μπορούσαν να προκαλέσουν βλάβες στους πνεύμονες, και να τροποποιήσουν την διαβατότητα του κυψελιδοτριχοειδούς φραγμού. Μπορούσαν να εισαχθούν στην αιματική κυκλοφορία και να προκαλέσουν προβλήματα σε ιστούς εκτός πνευμόνων, όπως, στο συκώτι και τους νεφρούς. Ακόμη, μπορεί να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Blood brain barrier, BBB) και να προκαλέσουν εγκεφαλική βλάβη μέσω του οξειδωτικού στρες(39).

Σε μια άλλη έρευνα νανοσωματίδια TiO_2 διαφόρων διαμέτρων(10,20,200nm) χορηγήθηκαν σε αρουραίους. Εικοσιτέσσερις ώρες αργότερα τα NPs με διάμετρο 10 και 20nm είχαν μεταφερθεί στον εγκέφαλο, ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός είχε καταστραφεί προκαλώντας αλλαγές σε προφλεγμονώδεις δείκτες κάποιοι από τους οποίους είναι ο παράγοντας νέκρωσης TNF-a (tumor necrosis factor alpha TNF-a), οι ιντερλευκίνες IL-1β, IL-10, ενώ, προκλήθηκε και νέκρωση εγκεφαλικού ιστού και

κυτταρικό οίδημα. Τα νανοσωματίδια με διάμετρο 200nm δεν προκάλεσαν σημαντικές τροποποιήσεις στον εγκέφαλο(40).

Η μελέτη *in vitro* σε ένα μοντέλο αιματοεγκεφαλικού φραγμού βασισμένο σε πρωτογενή ενδοθηλιακά κύτταρα και αστροκύτταρα αρουραίων, έδειξε πως η έκθεση για 24ώρες 0-500μg/ml ή η χρόνια έκθεση για 5 μέρες 0-100μg/ml TiO₂ NPs οδήγησε όχι απλά στην διαπέραση του BBB αλλά και στην μείωση της έκφρασης της P-γλυκοπρωτεΐνης, της claudin 5, της caveolin-1 και της caveolin-2, μορίων συνδεδεμένων με την ακεραιότητα της λειτουργίας του φραγμού(41).

Νανοσωματίδια TiO₂ αφού χορηγήθηκαν σε ποντίκια 2.5-10mg/kg ενδορινικά για 90 μέρες συνεχόμενα, ανιχνεύτηκαν στον εγκέφαλο σε ποσότητα 0.05-0.15 μg/ml. Τα επίπεδα αυτά συσχετίστηκαν με την ύπαρξη οξειδωτικού στρες, με υψηλά επίπεδα υπεροξειδωσης λιπιδίων, πρωτεϊνών και DNA, με υπεραύξηση νευρογλοιακών κυττάρων, με ιστική νέκρωση και με την απόπτωση κυττάρων του ιππόκαμπου του εγκεφάλου. Οι μικροσυστοιχίες γονιδίων έδειξαν σημαντικές μεταλλάξεις στην έκφραση 249 γονιδίων υπεύθυνων για το οξειδωτικό στρες, την απόπτωση, την μνήμη και την μάθηση, την εγκεφαλική ανάπτυξη, τον μεταβολισμό των λιπιδίων, την επιδιόρθωση του DNA, την μετάδοση σημάτων, την ανοσολογική απόκριση και την απόκριση σε ερεθίσματα στον τραυματισμένο εγκέφαλο των ποντικίων. Κάποια από αυτά τα γονίδια μπορεί να θεωρηθούν πιθανοί βιοδείκτες της τοξικότητας του εγκεφάλου που προήλθε από την έκθεση στα TiO₂ NPs.

Θηλυκά ποντίκια δέχθηκαν ενδοκρινικές ενσταλάξεις των 500μg δυο τύπων TiO₂ NPs, 80nm ρουτίλιο ή 155nm ανατάση, μέρα παρά μέρα για 2, 10, 10 ή 30 μέρες. Υψηλή συσσώρευση Ti (0.13-0.3 μg/ml) υπήρξε στον ιππόκαμπο ύστερα από 30 μέρες έκθεσης στο ρουτίλιο, σε σύγκριση με άλλες περιοχές του εγκεφάλου (παρεγκεφαλίδα, οσφρητικός βολβός ή φλοιός). Η ιστολογική ανάλυση έδειξε παράτυπη διάταξη και απώλεια νευρώνων, μορφολογικές αλλαγές και οξειδωτική καταστροφή στον ιππόκαμπο. Ακόμη βρέθηκαν αυξημένα επίπεδα των παραγόντων TNF-α και IL-1β. Τέλος, τα TiO₂ NPs προκάλεσαν ανισορροπία στους μονοαμινεργικούς νευροδιαβιβαστές, με σημαντικές αυξήσεις στην νορεπινεφρίνη (norepinephrine, NE) και 5- υδροξυτριπταμίνη (5-hydroxytryptamine, 5-HT), ενώ τα επίπεδα ντοπαμίνης (dopamine, DA), 3,4-διυδροξυφαινυλαλανίνης (dihydrophenylacetic acid, DOPAC),

μονοαμινοξειδάσης (homovanillic, HVA), και 5-υδροξυ-ινδολοξικού οξέος (5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA) μειώθηκαν.

Η δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης αξιολογήθηκε στο πλάσμα του αίματος και στον εγκέφαλο σε αρουραίους ύστερα από 60 μέρες ενδογαστρικής θεραπείας με TiO₂ NPs ανατάση (50, 100, 200 mg/kg). Η δραστηριότητα της ακετυλοχολινεστεράσης (Acetylcholinesterase, AChE) μειώνονταν στο πλάσμα καθώς αυξάνονταν η δόση της χορήγησης των TiO₂ NPs. Οι μεγαλύτερες δόσεις προκάλεσαν σημαντική μείωση της δραστηριότητας της AChE στον εγκέφαλο. Αυτές οι αλλαγές συνοδεύονταν από αύξηση της IL-6 στον εγκέφαλο και το πλάσμα του αίματος καθώς και από αυξημένα επίπεδα, γλοιακής ινιδικής όξινης πρωτεΐνης (Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP) στον εγκεφαλικό φλοιό, υποδεικνύοντας νευροφλεγμονή. Η γνωστική λειτουργία φαίνεται πως ίσως είχε επηρεαστεί, αλλά τα πειράματα συμπεριφοράς δεν είναι επαρκή για να επιβεβαιωθεί το παραπάνω συμπέρασμα. Ακόμη, οι μελέτες που σχετίζονται με το ποιες συγκεκριμένες πρωτεΐνες μεταφέρουν τα TiO₂ NPs στον και από τον εγκέφαλο είναι ελλιπείς.

4.6.2 Κεντρικό νευρικό σύστημα

Οι δοκιμές που γίνονται *in vitro* σε ανθρώπινα κύτταρα είναι ένα έγκυρο εργαλείο ανακάλυψης των επιπτώσεων των TiO₂ στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) καθώς και προσδιορισμού των μηχανισμών δράσης τους, ενώ δίνουν πληροφορίες σχετικές με την σχέση δόσης-έκθεσης. Ύστερα από 24ωρη έκθεση σε TiO₂ 15-69nm ανατάση, υπήρχαν αποδεδειγμένες μεταβολές της μιτοχονδριακής λειτουργίας των D384 (νευρογλοιακά κύτταρα) και των SH-SY5Y (νευρώνες) ξεκινώντας από τις δόσεις 31 και 15μg/ml αντίστοιχα. Οι νευρώνες ήταν πιο ευαίσθητοι από τα νευρογλοιακά κύτταρα. Αυτά τα αποτελέσματα ήταν εντονότερα όταν τα κύτταρα εκτέθηκαν σε νανοσωματίδια σε σχέση με την έκθεση σε TiO₂ bulk, όπου τα παραπάνω αποτελέσματα εμφανίστηκαν στις υψηλότερες δόσεις (125 και 250 μg/ml) ύστερα από 24 και 48 ώρες, ομοίως και στις δυο εγκεφαλικές σειρές. Καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης συνέβη και στις δυο κυτταρικές σειρές ξεκινώντας ύστερα από 24ωρη έκθεση σε 125μg/ml, η οποία εξαρτήθηκε και από το μέγεθος των σωματιδίων TiO₂. Τα νανοσωματίδια TiO₂ ύστερα από παρατεταμένη έκθεση διάρκειας 10 ημερών σε δόσεις κυμαινόμενες από 0.1-1.5μg/ml, υπήρξαν ισχυροί αναστολείς της αύξησης των κυττάρων στα κύτταρα του ανθρώπινου ΚΝΣ.

4.6.3 Νευρογλοιώδη κύτταρα

Τα TiO₂ NPs προκάλεσαν απόπτωση των νευρογλοιωδών κυττάρων προερχόμενα από ανθρώπους (U373) και από αρουραίους (C6), σε μια 96ωρη έκθεση. Σε έκθεση 5μg/ml παρατηρήθηκε κατακερματισμός του DNA στα U373, αλλά όχι στα C6. Μορφολογικές αλλαγές παρατηρήθηκαν σχετιζόμενες με τον αποπολυμερισμό της F-ακτίνης, συνοδευόμενες από απόπτωση και κυτταρικό θάνατο. Σε μια 24ωρη έκθεση 20μg/ml TiO₂ NPs προκλήθηκε οξειδωτικό στρες στα U373 και C6 νευρογλοιακά κύτταρα, ενώ παρατηρήθηκε και μιτοχονδριακή αποπόλωση. Το οξειδωτικό στρες παρατηρήθηκε στα PC12 κύτταρα ποντικίου τα οποία εκτέθηκαν για 24 ώρες σε 50μg/ml TiO₂ NPs, υποδεικνύοντας πως είναι ένας σημαντικός παράγοντας για τον οποίο τα TiO₂ NPs είναι νευροτοξικά.

Αν και οι περισσότερες μελέτες ανέφεραν δυσμενείς νευροτοξικές επιδράσεις των φίλτρων UV σε συγκεντρώσεις σημαντικά υψηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν στο περιβάλλον και στους ανθρώπινους ιστούς, οι μελέτες αυτές δεν πρέπει να αγνοούνται, καθώς παρέχουν πιθανούς παθομηχανισμούς που μπορεί να εμφανιστούν σε άλλες συνθήκες ή σε ευαίσθητους πληθυσμούς. Έχει εκτιμηθεί ότι στο φυσικό περιβάλλον το TiO₂ υπάρχει σε συγκεντρώσεις 0.7-24.5mg/l (21).

4.7 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν σαν απάντηση της τοξικότητας των νανοσωματιδίων, το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (Endoplasmic reticulum stress, ER stress), ή αλλιώς (unfolded protein response, UPR) έναν πολύ σημαντικό μηχανισμό αυτοπροστασίας, που ενεργοποιείται για να αντισταθμίσει το κυτταρικό στρες (υπερπαραγωγή πρωτεϊνών, άμεση καταστροφή του ενδοπλασματικού δικτύου). Παρατηρήθηκε ο μηχανισμός αυτός σε κερατινοκύτταρα ύστερα από έκθεση 20μg/cm² για 16-24 ώρες. Όπως στα νευρικά κύτταρα το οξειδωτικό στρες μπορεί να συμβεί και σε άλλους τύπους κυττάρων, όπως στα κύτταρα του πνεύμονα. Πολλές αναφορές έχουν γίνει για την επίδραση των TiO₂ σε περιφερικούς ιστούς, όπως στο δέρμα, στο νεφρό, στο συκώτι και στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα (αθηροσκλήρωση).

Αξίζει να σημειωθεί μια στατιστική έρευνα σε zebrafish που αφορούσε την επίπτωση των TiO_2NPs στα έμβρυα. Βρέθηκε πως σε σύγκριση με τα υπόλοιπα δύο οργανικά φίλτρα που μελετήθηκαν benzophenone-3 (BP-3) και ethylhexyl methoxycinnamate (EHMC) το TiO_2NPs είχε μικρή έως μηδενική επίδραση σε έμβρυα που τους είχε γίνει χορήγηση των τριών παραπάνω φίλτρων(42).

4.8 ΕΠΙΚΑΛΥΨΕΙΣ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΦΩΤΟΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η φωτοδραστικότητα των μορίων επηρεάζεται από τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας τους. Επικαλύψεις (Coatings) εφαρμόζονται ώστε να αποφευχθούν οι αλληλεπιδράσεις των μορίων με το περιβάλλον στο οποίο τοποθετούνται δηλαδή με το δέρμα, το οξυγόνο και το νερό(11). Προκειμένου να αποφευχθεί ή να ελαχιστοποιηθεί η φωτοαντιδραστική ιδιότητα του TiO_2 , συχνά καλύπτεται με διοξείδιο του πυριτίου, με σιλκόνη Dimethicone, υδροξείδιο του αργιλίου, ώστε να μειωθεί ο σχηματισμός ελεύθερων ριζών οξυγόνου (11) καθώς και με την σιλκόνη methicone, με το πολυμεθακρυλικό οξύ και το οξείδιο του αργιλίου. Η επικάλυψη αυτή ωστόσο δεν εγγυάται την απουσία φωτοκαταλυτικής δραστηριότητας. Η επικάλυψη με διοξείδιο του πυριτίου φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματική και σταθερή βάσει έρευνας(11). Σε μια εργαστηριακή δοκιμή, δημιουργήθηκε ένωση TiO_2 Nps με MSN, και παράχθηκε η ένωση $\text{TiO}_2@\text{MSN}$ με μέγεθος 100-150nm. Αποδείχθηκε πως είχε μικρότερη κυτταρογενετοξικότητα. Είχε ωστόσο ίδια επίδραση στην παραγωγή κυτοκινών όπως και τα TiO_2 Nps(43).

Μια έρευνα έγινε καλύπτοντας τα TiO_2 NPs με p-τολουολοσουλφονικό οξύ (p-toluene sulphonic acid, PTSH). Αποδείχθηκε ότι έτσι υπήρχε χαμηλή κυτταροτοξικότητα στα κερατινοκύτταρα και τους ανθρώπινους ινοβλάστες(22).

4.9 ΧΡΗΣΗ ΔΙΟΞΕΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΤΙΤΑΝΙΟΥ ΣΑΝ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ

Αξίζει να σημειωθεί η δράση του μικρο- TiO_2 μm σαν αντικαρκινικός παράγοντας καθώς έχει κατασταλτική επίδραση στην έκφραση του γονιδίου της ABCB5 πρωτεΐνης, η οποία συσχετίζεται με την ανάπτυξη όγκων και την εμφάνιση μελανωμάτων, καθώς

και στην μεταβολική δραστηριότητα των κυττάρων του μελανώματος. Φάνηκε στην μελέτη αυτή πως ύστερα από 120 ώρες η κυτταροτοξικότητα του micro TiO_2 αυξήθηκε και η μεταβολική δραστηριότητα των κυττάρων του μελανώματος μειώθηκε. Για τους λόγους αυτούς θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν αντικαρκινικός παράγοντας(44).

5. ΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΥ (ZnO)

5.1 ΟΡΙΣΜΟΣ, ΚΡΥΣΤΑΛΛΙΚΗ ΔΟΜΗ, ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΟ ΦΑΣΜΑ

Ο ψευδάργυρος (Zn) είναι μέταλλο και αποτελεί το εικοστό τέταρτο αφθονότερο στοιχείο στη Γη. Το οξείδιο του ψευδαργύρου είναι η χημική ένωση του οξυγόνου με τον ψευδάργυρο με μοριακό τύπο ZnO. Υφίσταται ως λευκή σκόνη και είναι άοσμο. Βρίσκεται στην φύση στον φλοιό της Γης και υπάρχει σε δυο κύριες κρυσταλλικές δομές, βουρτζίτη και μίγμα ψευδαργύρου(12). Ωστόσο, το μεγαλύτερο ποσοστό παράγεται συνθετικά(45).

Το οξείδιο του ψευδαργύρου (ZnO) έχει εύρος φάσματος 3.37eV. Αυτό σημαίνει πως ένα φωτόνιο με ενέργεια μεγαλύτερη από 3.37eV, δηλαδή με μήκος κύματος μικρότερο από 368nm, μπορεί να διεγείρει τα ηλεκτρόνια από την ζώνη σθένους στην ζώνη αγωγιμότητας(12). Έτσι, το ZnO χρησιμοποιείται στα αντιηλιακά για την απορρόφηση στο UVA1 φάσμα (340-400nm), UVA2 (320-340nm) και UVB (290-320nm) ανάλογα με το μέγεθος των σωματιδίων του(16). Στα περισσότερα χρησιμοποιείται κυρίως για την απορρόφηση στην UVA υπεριώδη ακτινοβολία(46). Είναι εγκεκριμένο από τον FDA ως φυσικό φίλτρο προστασίας από την υπεριώδη ακτινοβολία(13). Είναι χημικά σταθερό στην υψηλή θερμοκρασία που παράγεται από τις υπεριώδεις ακτινοβολίες. Το ZnO παρέχει προστασία από την UV ακτινοβολία κυρίως μέσω της απορρόφησης και όχι τόσο μέσω της σκέδασης ή αντανάκλασης αυτής.

5.2 ΧΡΗΣΕΙΣ, ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ, ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΧΡΗΣΗΣ

Τα σωματίδια ZnO χρησιμοποιούνται σε διάφορα προϊόντα όπως σε πλαστικά, γυαλί, κεραμικά, λάστιχα, φαγητά, μπαταρίες, φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς και σε μεγάλη ποικιλία καλλυντικών συμπεριλαμβανομένων των αντιηλιακών(16).

Η συγκέντρωση ZnO που επιτρέπεται να χρησιμοποιηθεί στα καλλυντικά προϊόντα είναι 25%, ενώ η συνηθισμένη συγκέντρωση κυμαίνεται στο 5-10%(21).

Το ποσοστό υπεριώδους ακτινοβολίας που μετρήθηκε σε ένα μικρό φιλμ επικάλυψης αντιηλιακού του δέρματος που αντανakλάστηκε ήταν λιγότερο από 5%, ενώ η αντανάκλαση ήταν πολύ πιο αποτελεσματική στο ορατό φάσμα φωτός της τάξης του 30-50% της προσπίπτουσας ακτινοβολίας(25). Το ZnO είναι πιο αποτελεσματικό για την UVA ακτινοβολία αν και απορροφά ένα ευρύτερο φάσμα που περιλαμβάνει UVA και UVB ακτινοβολία(26).

Λόγω της ανάκλασης, όμως, του ορατού φωτός από τα σωματίδια ZnO, το αντιηλιακό που τα περιέχει αφήνει ένα λευκό χρώμα πάνω στο δέρμα κάνοντάς το δυσάρεστο στους αγοραστές. Προκειμένου να βελτιώσουν την αισθητική του αντιηλιακού, έγιναν προσπάθειες νανοποίησης των σωματιδίων ZnO, ώστε το ορατό φως να μην ανακλάται. Φάνηκε πως το χρώμα του ZnO εξαρτάται από το μέγεθος των σωματιδίων του. Έτσι, στα 200-400nm είναι λευκό, ενώ όταν μειώνεται στα 40-100nm γίνεται διαφανές.

5.3 ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ZnO

Τα ZnO NPs χρησιμοποιούνται όχι μόνο στα αντιηλιακά προϊόντα αλλά και ως χρωστικές ουσίες σε μπογιές καθώς και ως στοιχεία στον ηλεκτρονικό εξοπλισμό χάρη στις εξαιρετικές οπτοηλεκτρονικές, πιεζοηλεκτρικές, σιδηρομαγνητικές και οπτικές ιδιότητες.

5.3.1 Σύνθεση, η πράσινη επιλογή

Εξαιτίας ορισμένων μειονεκτημάτων των κλασσικών μεθόδων παρασκευής ZnO, όπως είναι η χρήση υψηλά τοξικών ενεργών αντιδραστηρίων, έχει διερευνηθεί μια πιο οικολογική μέθοδος. Έχει προταθεί η πράσινη σύνθεση των νανοσωματιδίων του οξειδίου του ψευδαργύρου χρησιμοποιώντας το εκχύλισμα των πράσινων φύλλων του *Tabernaemontana divaricate*. Το συγκεκριμένο φυτό είναι γνωστό για τις θεραπευτικές του ιδιότητες και για την κοσμητολογική του χρήση. Ανήκει στην οικογένεια των αποκυννοειδών ανθοφόρων φυτών. Είναι γνωστό ως λεμονογαρδένια (crepe jasmine).

Έχει ένα μεγάλο εύρος θεραπευτικών ιδιοτήτων, όπως αντιφλεγμονώδης δράση, αντικαρκινική, αναλγητική, αντιοξειδωτική, αγχολυτική κ.ά.

Η μέθοδος η οποία χρησιμοποιήθηκε, στην πρώτη έρευνα που αφορούσε αυτή την σύνθεση, ακολούθησε τα παρακάτω στάδια. Αρχικά συλλέχθηκαν τα φύλλα του φυτού *Tabernaemontana divaricate* από το χωριό Puliyur στην Ινδία. Τοποθετήθηκαν σε δοχείο 200 ml, 20gr καθαρών φύλλων και 100ml δυσιονισμένου νερού. Στην συνέχεια το δοχείο τοποθετήθηκε σε υδατόλουτρο στους 80°C για 30 λεπτά μέχρι το διάλυμα να πάρει ένα ανοιχτό κίτρινο χρώμα. Τέλος, το μείγμα φιλτραρίστηκε με ειδικό χαρτί φίλτρου Whatman και αποθηκεύτηκε στο ψυγείο στους 4°C. Για την δημιουργία των νανοσωματιδίων ZnO, το διάλυμα θερμάνθηκε στους 80°C με συνεχή ανάδευση προστέθηκαν 6gr ένυδρου νιτρικού ψευδαργύρου $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$. Ύστερα από βρασμό σχηματίστηκε μια κίτρινη πάστα, την οποία και μεταφέρανε σε κεραμικό δοχείο. Θερμάνθηκε στους 450°C σε κλίβανο για 2 ώρες. Ο σχηματισμός των νανοσωματιδίων ZnO προέκυψε από την αντίδραση του νιτρικού ψευδαργύρου με τρία ενεργά βιολογικά συστατικά του φυτού, του λ-ασκορβικού οξέος (L-ascorbic acid), του χλωρογενικού οξέος (Chlorogenic acid) και της βαλανοκετόνης (Quercetin). Τα νανοσωματίδια είχαν μέγεθος 20–50 nm. Το τελικό προϊόν ήταν μια πολύ λεπτόκοκκη ανοιχτή άσπρη πούδρα. Στη συνέχεια μελετήθηκαν με ειδικές μεθόδους τα διάφορα χαρακτηριστικά, η αντιμικροβιακή δράση, η φωτοκαταλυτική ιδιότητα, ενώ έγινε και ανάλυση απορρόφησης στην UV ορατή ακτινοβολία. Τα αποτελέσματα ήταν ότι το εύρος φάσματος απορρόφησης αυτών των νανοσωματιδίων ZnO κυμαινόταν στα 350-410nm με μέγιστη απορρόφηση στα 376 nm, το οποίο αντιστοιχεί σε ενεργειακό χάσμα 3,26eV, που είναι το ίδιο και για τα ZnO που έχουν παρασκευαστεί με τις κλασικές μεθόδους(47).

Μια άλλη μελέτη παρασκεύασε νανοσωματίδια οξειδίου του ψευδαργύρου χρησιμοποιώντας φύλλα ελιάς, *Olea Europaea*. Τα φύλλα συλλέχθηκαν από το Κεμάν του Ιράν. Έγινε έκπλυση δύο φορές με νερό για να απομακρυνθούν οι ρύποι. Αναμείχθηκαν 10 gr φύλλων με 100ml απιονισμένου νερού, στη συνέχεια θερμάνθηκε το μείγμα στους 60°C βαθμούς για 30 λεπτά χρησιμοποιώντας θερμαινόμενο αναδευτήρα, stirrer heater. Το παραγόμενο προϊόν φιλτραρίστηκε, ψυχράνθηκε και αποθηκεύτηκε. Έπειτα 20ml και 80ml φύλλων ελιάς θερμάνθηκαν στους 60°C και αναμείχθηκαν με 5gr νιτρικού ψευδαργύρου με συνεχή ανάδευση για μια ώρα στους

80°C. Ακολούθησε θέρμανση στους 400°C για 2 ώρες στον κλίβανο και στην συνέχεια το υλικό που αποξηράθηκε τοποθετήθηκε στο γουδί και έγινε πούδρα. Μετά ακολούθησε φυγοκέντριση σε διάφορες ταχύτητες και το υπερκείμενο υγρό απορρίφθηκε. Τα νανοσωματίδια που παράχθηκαν μελετήθηκαν ως προς τις ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά τους. Βρέθηκε ότι καθώς η συγκέντρωση του εκχυλίσματος των φύλλων ελιάς αυξήθηκε από τα 20ml στα 80ml, η μέγιστη τιμή απορρόφησης μεταφέρθηκε από τα 380nm στα 370nm. Αυτή η αλλαγή φαίνεται ότι έχει ισχυρή συσχέτιση με το μέγεθος των νανοσωματιδίων. Φάνηκε ότι τα νανοσωματίδια μειώθηκαν σε διάμετρο. Διαφορετικές συγκεντρώσεις εκχυλίσματος φύλλων ελιάς διαφέρουν στους οργανικούς αναγωγικούς παράγοντες που περιέχουν. Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις έχουν περισσότερους αναγωγικούς παράγοντες με αποτέλεσμα αυτοί να καλύπτουν την επιφάνεια των νανοσωματιδίων και να αποτρέπουν την δημιουργία αγγλομερών. Τα βιομόρια που περιέχονται στο εκχύλισμα δρουν σαν αναγωγικοί παράγοντες. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα φλαβονοειδή (flavonoids), οι γλυκοσίδες (glycosides), οι πρωτεΐνες (proteins) και οι φαινόλες (phenols). Μικρότερες συγκεντρώσεις μπορούν να μειώσουν τα ελεύθερα ιόντα Zn^{2+} , χωρίς να αποτρέπουν ωστόσο τον σχηματισμό αγγλομερών (48).

Για την πράσινη σύνθεση των νανοσωματιδίων έχει χρησιμοποιηθεί πληθώρα φυτών όπως είναι τα φύλλα των *Agathosma betulina*, *Rosmarinus officinalis*, *Hibiscus Sabdariffa*, *Alpinia calcarata*, *Skimmia laureola*, *Euphorbia helioscopia* Linn, *Calendula officinalis*, *Coffea Arabica*, pit aqueous, *Azadirachta indica* και *Diplazium esculentum*, φύλλα χέννας (*Lawsonia inermis*) και πράσινο τσάι (*Camellia sinensis*)(48), ενώ σε μια έρευνα έχουν χρησιμοποιηθεί και φυσικά εκχυλίσματα από τα *Azadirachta indica*, *Tagetes erecta*, *Chrysanthemum morifolium*, και *Lentinula edodes* (49).

5.3.2 Φωτοκαταλυτική δραστηριότητα

Όταν τα σωματίδια ZnO απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία πραγματοποιείται φωτοκατάλυση. Ηλεκτρόνια διεγείρονται από την ζώνη σθένους στην ζώνη αγωγιμότητας, παράγοντας φωτοπαραγόμενα ζεύγη ηλεκτροσπών, τα οποία πυροδοτούν κάποιες επακόλουθες φωτοοξειδωαναγωγικές αντιδράσεις. Τα νανοσωματίδια ZnO εξασθενούν την πιθανότητα επανασυνδυασμού των φωτοπαραγόμενων ζευγών ηλεκτροσπών με αποτέλεσμα την αυξημένη φωτοκαταλυτική δραστηριότητα. Με αυτόν τον τρόπο αποικοδομούνται τα οργανικά συστατικά αυτών των αντηλιακών(16).

Πληθώρα ερευνών έχουν ασχοληθεί με την τοξικότητα των νανοσωματιδίων ZnO. Οι μελέτες αυτές ασχολούνται με όλες τις οδούς πιθανής απορρόφησης όπως μέσω του δέρματος, του γαστρεντερικού συστήματος ή του αναπνευστικού.

5.4 ΟΔΟΙ ΕΚΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ZnO

5.4.1 Δερματική έκθεση ZnO

Η δερματική απορρόφηση είναι και εδώ κύρια πηγή έκθεσης στα ZnO NPs από τα αντηλιακά. Λόγω της αδιαλυτότητάς του σε υδατικά μέσα (σε ουδέτερο pH7) και σε βιολογικά υγρά, η συστηματική απορρόφηση του ZnO φαίνεται πως δεν συμβαίνει όταν εφαρμόζεται τοπικά, ακόμη και αν χρησιμοποιηθεί στη μέγιστη επιτρεπόμενη συγκέντρωση του 25%, ανεξάρτητα από τη σύνθεση του αντηλιακού προϊόντος. Σύμφωνα με το Ομοσπονδιακό Μητρώο, το νανοποιημένο ZnO δεν διεισδύει σε μεγάλο βαθμό στο ανθρώπινο δέρμα ή διαμέσου αυτού και, ως εκ τούτου, δεν φαίνεται να έχει καμία αρνητική συνέπεια σε πιθανά ζητήματα υγείας. Η επανεξέταση από τον FDA των διαθέσιμων δεδομένων από μελέτες σε ζώα και ανθρώπους, σε συνδυασμό με τα δεδομένα σχετικά με τις φυσικές ιδιότητες του ZnO, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η διαδερμική απορρόφηση του οξειδίου του ψευδαργύρου από οποιοδήποτε τοπικά εφαρμοζόμενο αντηλιακό σκεύασμα είναι εξαιρετικά απίθανη και ότι η οποιαδήποτε ελάχιστη απορρόφηση που μπορεί να συμβεί δεν έχει ως αποτέλεσμα κάποια δυσμενή επίπτωση στην υγεία. Οι διαθέσιμες μελέτες σχετικά με τη δερματική διείσδυση του ZnO υποδεικνύουν ότι, ανεξάρτητα από το μέγεθος των σωματιδίων, η διείσδυση θα

περιοριζόταν κυρίως στα ανώτερα στρώματα της κεράτινης στιβάδας, με τη μεγαλύτερη διείσδυση να συμβαίνει μόνο στις πτυχές και τις αύλακες του δέρματος ή στους θύλακες των τριχών. Υπάρχουν ωστόσο αντικρουόμενες μελέτες οι οποίες υποστηρίζουν την διείσδυση από τα νανοσωματίδια του οξειδίου του ψευδαργύρου στο δέρμα. Μια μικρή αύξηση ιόντων Zn (Zn^{2+}) στο αίμα και στα ούρα παρατηρήθηκε σε ανθρώπους με υγιές δέρμα που εκτέθηκαν στα ZnO NPs μέσω αντηλιακών προϊόντων ύστερα από χρήση 5 συνεχόμενων ημερών(50). Το ανθρώπινο δέρμα *in vitro* έδειξε να απορροφά το 0.34% των ZnO NPs ύστερα από 72 ώρες. Γενικά, η διαπέραση αυξάνεται όταν το δέρμα είναι κατεστραμμένο από την ηλιακή ακτινοβολία, από τραυματισμό ή έχει κάποια παθολογική βλάβη. Σε μια μελέτη σε ποντίκια φάνηκε πως η τοπική χορήγηση αντηλιακού με ZnO προκάλεσε έναν ήπιο ερεθισμό του δέρματος(51). Παρ' όλα αυτά, ο κίνδυνος απορρόφησης από το δέρμα κατά την έκθεση σε NPs ZnO φαίνεται να είναι χαμηλός(52).

Ωστόσο, φαίνεται πως τα ZnO μπορεί να διασπαστούν ύστερα από την επίδραση της υπεριώδους ακτινοβολίας UVB, παράγοντας ιόντα Zn^{2+} (53).

Υποστηρίζεται ότι ένα μέρος της τοξικότητας των NPs ZnO σχετίζεται με τα απελευθερούμενα ιόντα ψευδαργύρου, τα οποία είναι σε θέση να διεισδύσουν στα κατώτερα στρώματα. Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι η διάλυση των NPs ZnO έχει ως αποτέλεσμα τη βαθιά διείσδυση διαλυμένων ιόντων ψευδαργύρου στο άθικτο ανθρώπινο δέρμα και την απορρόφηση Zn^{2+} από το δέρμα η οποία διαμεσολαμβάνεται κυρίως από ορισμένους μεταφορείς Zn. Η κυτταροτοξικότητα των NPs ZnO εξαρτάται αυστηρά από τα είδη ψευδαργύρου που απελευθερώνονται είτε πρόκειται για ιόντα Zn^{2+} είτε για θραύσματα νανοκρυστάλλων ZnO. Είναι γνωστό ότι και τα νανοϋλικά με βάση τον χαλκό, καθώς και τα νανοϋλικά με βάση τον ψευδάργυρο, μπορούν να είναι ερεθιστικά για το δέρμα, ιδίως όταν μετατρέπονται σε ιόντα υπό την επίδραση των εκκρίσεων (ιδρώτας και σμήγμα). Πράγματι, τα απελευθερούμενα μεταλλικά ιόντα μπορούν εύκολα να αλληλεπιδράσουν με τις πρωτεΐνες της κεράτινης στιβάδας, οδηγώντας στο σχηματισμό αποθέσεων που είναι χρήσιμες για τον ομοιοστατικό έλεγχο των στοιχείων αυτών, αλλά που μπορούν επίσης να είναι υπεύθυνες για την τοξική επίδραση των ιόντων αυτών στα υποκείμενα επιδερμικά στρώματα. Σε μια πρόσφατη εργασία, η τοξικότητα των αντιμικροβιακών υφασμάτων με επικάλυψη CuO και ZnO NP αξιολογήθηκε σε ένα *in vitro*, ανακατασκευασμένο τρισδιάστατο μοντέλο επιδερμίδας. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν ότι τα ιόντα Cu^{2+} και Zn^{2+} που

απελευθερώνονται από τα NP στον όξινο ιδρώτα, και όχι τα άθικτα NP, ήταν υπεύθυνα για την πρόκληση δυσμενών επιδράσεων σε αυτόν τον ιστό. Επιπλέον, τα ιόντα αυτά διείσδυσαν διαμέσου της επιδερμίδας και άσκησαν την κυτταροτοξικότητά τους στα υποκείμενα δερματικά κύτταρα(26).

5.4.2 Πνευμονική έκθεση

Σκεπτόμενοι την χρήση και τις ενέργειες των ανθρώπων κατά την χρήση του αντιηλιακού προϊόντος, θα πρέπει να εξετασθούν και οι υπόλοιπες πιθανές οδοί έκθεσης στα ZnO NPs. Όπως αναφέρθηκε σε αυτές περιλαμβάνονται η πνευμονική και η γαστρεντερική έκθεση.

Η πνευμονική έκθεση μπορεί να συμβεί λόγω εισπνοής του αεροζόλ κατά την χρήση του αντιηλιακού στην μορφή του σπρέι. Η έκθεση στους επαγγελματικούς χώρους παρασκευής των καλλυντικών πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψιν.

Πειραματικές μελέτες υποδεικνύουν ότι με ανεπαρκή προστασία, η εισπνοή αερολύματος νανοσωματιδίων μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονικές και συστηματικές αλλοιώσεις. Μια εφάπαξ εισπνοή 10-30 λεπτών υψηλής δόσης 20-42 mg/m³ αερολύματος NPs ZnO αύξησε τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτταροκινών ιντερλευκίνης IL-6, IL-8 και τα επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης α (TNF-α) των όγκων στο βρογχοκυψελιδικό υγρό εντός 3 ωρών μετά την έκθεση σε ανθρώπους. Ωστόσο, οι χρόνιες, χαμηλής περιεκτικότητας συγκεντρώσεις έκθεσης είναι πιο πιθανές στους χώρους εργασίας και οι επιδράσεις αυτών ακόμη δεν έχουν μελετηθεί(21).

Κατά τη συσκευασία του συντιθέμενου ZnO σε σακούλες, μετρήθηκαν τα σωματίδια αερολύματος σε απόσταση περίπου 50-100cm από το χώρο εργασίας και στον εξωτερικό χώρο. Παρόλο που οι χοάνες του ZnO αδειάζονταν αυτόματα σε βαρέλια, τα οποία ήταν επενδυμένα με πλαστικές σακούλες, οι διαδικασίες αποσύνδεσης των σακουλών που περιείχαν το συνθετικό ZnO από τις εξόδους των χοανών, σφράγισης των σακουλών και σύνδεσης των κενών σακουλών στα βαρέλια με τις εξόδους των χοανών γίνονταν με το χέρι. Η τοποθέτηση των σακουλών ξεκίνησε στις 10:00 και το ZnO συμπληρώθηκε σε δέκα τύμπανα κατά τη διάρκεια τριών ωρών, δηλαδή μέχρι τις

13:00. Η αρχική διάμετρος των σωματιδίων ήταν μερικές δεκάδες νανόμετρα. Σε μετρήσεις του αερολύματος στις βιομηχανικές μονάδες παραγωγής, παρατηρήθηκαν γενικά αυξήσεις στις αριθμητικές συγκεντρώσεις σωματιδίων μεγέθους υπομικρού και μικρομέτρου, ενώ παρατηρήθηκαν λίγες αυξήσεις στις αριθμητικές συγκεντρώσεις σωματιδίων νανομέτρου. Παρόλο που η σχετικά υψηλή συγκέντρωση ήδη στο περιβάλλον των βιομηχανιών των νανοσωματιδίων μπορεί να εμπόδιζε την ανίχνευση μιας μικρής ποσότητας απελευθερωμένων νανοσωματιδίων αερολύματος, η συγκέντρωση αριθμού των νανοσωματιδίων κατά τη διάρκεια αυτών των διεργασιών ήταν σημαντικά χαμηλότερη από τη συγκέντρωση των ήδη υπαρχόντων στο περιβάλλον. Ακόμη, παρατηρήθηκε μεγάλος αριθμός συσσωματωμάτων μεγέθους υπομικρών και μικρών(54).

Σε ένα πείραμα σε υγιείς ενήλικες ανθρώπους ύστερα από 2 ώρες εισπνοή $500\mu\text{g}/\text{m}^3$ ZnO NPs, τα αποτελέσματα κυμαίνονταν κάτω των κατώτερων ορίων για οξείες συστηματικές φλεγμονές στο αναπνευστικό, στο αιματολογικό σύστημα και στις καρδιοαγγειακές απολήξεις(55).

Η εισπνοή των νανοσωματιδίων ZnO συνδέεται με την έκθεση του εγκεφάλου σε αυτά, καθώς τα οσφρητικά νεύρα μπορούν να μεταφέρουν τα μόρια κατευθείαν στον εγκέφαλο(56).

5.4.3 Γαστρεντερική έκθεση

Μετά την χορήγηση ZnO παρατηρήθηκε σοβαρή γαστρεντερίτιδα. Αυτό φάνηκε να αποδίδεται στον σχηματισμό χλωριούχου ψευδαργύρου στο στομάχι λόγω της αντίδρασης του ZnO με το υδροχλωρικό οξύ του γαστρικού υγρού. Ο χλωριούχος ψευδάργυρος προκάλεσε ερεθισμό και διάβρωση του βλεννογόνου του στομάχου. Σε μια μελέτη σε ποντίκια χορηγήθηκαν εκ του στόματος ποσότητες 20 και 120 nm ZnO και φάνηκε πως τα τελικά όργανα στόχοι στα οποία συσσωρεύτηκε ο ψευδάργυρος ήταν το ήπαρ, η καρδιά, ο σπλήνας, το πάγκρεας και τα οστά(57).

5.4.4 Πλακούντας και έκθεση στα ZnO NPs

Η υποδόρια χορήγηση των ZnO NPs σε κυοφορούντα ποντίκια ICR την ημέρα κύησης (GD) 5η, 8η, 11η, 14η και 17η (100 $\mu\text{g}/\text{ημέρα}$) επηρέασε την ντοπαμίνη (dopamine,

DA), την 5-υδροξυτριπταμίνη (5-HT) και τα επίπεδα των μεταβολιτών σε έναν απόγονο ηλικίας 6 εβδομάδων. Αυτή η παρατήρηση αμφισβητεί την ασφάλεια των ZnO NPs κατά την διάρκεια της κύησης, καθώς θεωρείται πιθανή η μεταφορά τους μέσω του πλακούντα με πιθανές επιπτώσεις στον αναπτυσσόμενο εγκέφαλο(58).

5.5 ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ZnO

Έχει παρατηρηθεί η μεταφορά ZnO NPs στον εγκέφαλο ύστερα από εξάωρη αερομεταφερόμενη έκθεση σε αρουραίους. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι τα νανοσωματίδια μπορούν να διαπεράσουν ακόμη και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (blood-brain barrier ,BBB), έναν κυτταρικό φραγμό που περιορίζει την είσοδο των ουσιών στον εγκέφαλο(59). Ωστόσο, πολύ λίγες μελέτες ασχολήθηκαν πιο συγκεκριμένα με τα νανοσωματίδια ZnO. Ο BBB φάνηκε πως είχε παραμείνει ακέραιος ύστερα από επαναλαμβανόμενες εκ του στόματος χορηγούμενες δόσεις 500 mg/kg για 28 μέρες. Στον εγκέφαλο η παρουσία των ZnO NPs συνέβη ύστερα από την 21η μέρα(21).

Ακόμη ένα πείραμα στο οποίο χρησιμοποιήθηκαν φθορίζοντα νανοσωματίδια ZnO έδειξε τον εντοπισμό τους στους νευρώνες ύστερα από την μονοδοσική εκ του στόματος έκθεση σε ποντίκια με χορήγηση 3mg φθορίζουσων ZnO NPs .Με την πάροδο του χρόνου το φθορίζον σήμα μειωνόταν, κάτι που πιθανόν συνέβη λόγω βιοαποικοδόμησης ή αποβολής των NPs από τον εγκέφαλο(60).

Ενώ απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την ικανότητα και τον τρόπο διείσδυσης των νανοσωματιδίων του ZnO στον εγκέφαλο, ήδη υπάρχουν έρευνες που αναφέρουν πιθανές αρνητικές επιδράσεις σε αυτόν και στα κύτταρα του νευρικού συστήματος. Τα κύτταρα του νευρικού συστήματος διακρίνονται στα νευρογλοιακά κύτταρα (αστροκύτταρα, ολιγοδενδροκύτταρα, επενδυματικά κύτταρα Schwann, μικρογλοία) και στους νευρώνες.

Η έκθεση ZnO NPs σε πειραματόζωα, λοιπόν, φάνηκε να έχει επιδράσεις στην νευρολογική συμπεριφορά τους. Μειωμένες ικανότητες μάθησης και μνήμης καθώς και παθολογικές αλλαγές του υπόκαμπου παρατηρήθηκαν σε 18 μηνών ποντίκια

ύστερα από έκθεση σε 5,6 mg/kg, ZnO NPs τρεις φορές την εβδομάδα για έναν μήνα(61).

Ένα ακόμα πείραμα σε αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν 4mg/kg ZnO NPs διήμερα για δυο μήνες έδειξε εξασθένηση της ικανότητας χωρικής μάθησης και μνήμης. Σε νεαρά ελβετικά αρσενικά ποντίκια με καταθλιπτική συμπεριφορά χορηγήθηκαν ZnO NPs για αρκετές ημέρες. Το αποτέλεσμα ήταν βελτίωση της συμπεριφοράς και της νοητικής δυσλειτουργίας υποδεικνύοντας την επίδραση αυτών στις νευρικές συνάψεις(62).

Αντιθέτως, η μονοδοσική ενδοφλέβια χορήγηση 25 mg/kg ZnO Nps σε ενήλικες αρσενικούς αρουραίους δεν επηρέασε την κινητική, διερευνητική συμπεριφορά, την χωρική μνήμη εργασίας ή τους νευροδιαβιβαστές νορεπινεφρίνη, επινεφρίνη, DA και τα επίπεδα 5-HT 14 μέρες μετά την ενέσιμη χορήγηση, παρόλο που βρέθηκαν αυξημένες ποσότητες Zn^{2+} (63).

Η τοξικότητα των ZnO NPs στα κύτταρα συνοψίζεται ως εξής: συμβαίνει ενδοκυττάρωση, σχηματίζονται ενδοσώματα τα οποία με τα λυσοσώματα απελευθερώνουν Zn^{2+} . Ενδοκυτταρικά τα ανιόντα ψευδαργύρου μπορεί να ακολουθήσουν ορισμένες οδούς. Πρώτον, να αυξήσουν την εισροή Ca^{2+} , διαταράσσοντας έτσι την κυτταρική ομοιόσταση, προκαλώντας προφλεγμονή. Δεύτερον, οδηγούν σε αύξηση της έκφρασης πρωτεΐνη BAX (Bcl-2-associated X protein, Bax) και αύξηση της αναλογίας Bax/Bcl-2, μείωση της μεταλλοπρωτεϊνάσης θεμέλιας ουσίας (Matrix metalloproteinase, MMP), αύξησης της απελευθέρωσης κυτοχρώματος C και ενεργοποίηση της διαδικασίας απόπτωσης. Τρίτον, μπορεί να προκαλέσουν βλάβη στα μιτοχόνδρια, η οποία βλάβη πρώτον μπορεί να οδηγήσει στην έναρξη του οξειδωτικού στρες με την παραγωγή ελεύθερων ριζών ROS ή λόγω ROS να προκληθεί αύξηση της έκφρασης της κινάσης (c-Jun N-terminal kinase, JNK) ή αύξηση της διάσπασης της πολυμεράσης πολυριβόζης(ADP-ριβόζης), (Poly (ADP-ribose) polymerase, PARP) με αποτέλεσμα την απόπτωση ή δεύτερον να υπάρξει ανεπάρκεια ενέργειας λόγω μειωμένης εισροής υδατανθράκων καταλήγοντας στον κυτταρικό θάνατο.

Σε μελέτες *in vivo* παρατηρήθηκε στον εγκέφαλο ζώων, στα οποία είχαν χορηγηθεί νανοσωματίδια ZnO, οξειδωτικό στρες και διαταραχή του αντιοξειδωτικού συστήματος. Η χορήγηση από το στόμα 500mg/kg για 21 συνεχόμενες ημέρες οδήγησε

σε αυξημένα επίπεδα ROS και σε μεταβολές στα εξής αντιοξειδωτικά: αλλαγές στα επίπεδα γλουταθειόνης (Glutathione ,GSH), στην αποσυνμouτάση υπεροξειδίου (Superoxide dismutase, SOD), στην υπεροξειδάση γλουταθειόνης (Hydroxylase glutathione, GPx) και στην δραστηριότητα της γλουταθειόνης S-τρανσφεράσης (Glutathion S-transapherasis, GST), τόσο στον εγκέφαλο όσο και στο ήπαρ αρσενικών ελβετικών ποντικών αλμπίνο. Σε συνδυασμό με τα αυξημένα επίπεδα DA και NE στον εγκεφαλικό φλοιό, αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν πιθανή νευροτοξικότητα των ZnO NPs(55).

Πολλές έρευνες έχουν γίνει επίσης *in vitro*, εξετάζοντας το οξειδωτικό στρες και την απόπτωση σχετιζόμενη με την κυτταροτοξικότητα των ZnO NPs. Μειωμένη βιωσιμότητα των νευρικών βλαστοκυττάρων (neural stem cells, NSCs) παρατηρήθηκε, σχετιζόμενη με την συγκέντρωση και όχι με το μέγεθος των ZnO NPs. Η εικοσιτετράωρη έκθεση σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες των 12ppm οδήγησαν στην απόπτωση και νέκρωση των νευρικών βλαστοκυττάρων. Θεωρήθηκε πως υπεύθυνα ήταν μάλλον τα ιόντα Zn^{2+} που είχαν δημιουργηθεί παρά τα νανοσωματίδια καθ' αυτά, καθώς τα τελευταία δεν ανιχνεύτηκαν στα αποπτωτικά κύτταρα ενώ παρόμοια κυτταροτοξικότητα είχε παρατηρηθεί και ύστερα από την χορήγηση $ZnCl_2$ (64).

Σε πρωτογενή αστροκύτταρα αρουραίων η έκθεση 4, 8, 12 $\mu\text{g/ml}$ για 6-24 ώρες ZnO NPs διαπιστώθηκε ότι μειώνει τη βιωσιμότητα των κυττάρων, αυξάνει την απελευθέρωση γαλακτικής αφυδρογενάσης (Lactate Dehydrogenase ,LDH), διεγείρει την παραγωγή ROS και προκαλεί την ενεργοποίηση της κασπάσης-3 με τρόπο που εξαρτάται από τη συγκέντρωση και το χρόνο έκθεσης. Παρατηρήθηκε επίσης μείωση του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης υποδηλώνοντας απόπτωση με την μεσολάβηση μιτοχονδρίων(65).

Η έκθεση 1-100 $\mu\text{g/ml}$ είχε σαν αποτέλεσμα αυξημένα ενδοκυτταρικά ιόντα ασβεστίου Ca^{2+} και επίπεδα ROS, μειωμένο ενδοκυτταρικό επίπεδο τριφωσφορικής αδενοσίνης (adenosine triphosphate, ATP) και αυξορύθμιση των δεικτών απόπτωσης σε κύτταρα της μικρογλοιακής γραμμής ποντικών(66).

Πιθανολογείται ότι η κυτταροτοξικότητα συνδέεται με την αποσύνθεση των ZnO, και την απελευθέρωση αυτών των ιόντων Zn^{2+} και όχι αποκλειστικά από τα νανοσωματίδια.

Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε *in vivo* σε 60 ανθρώπους, 20 πωλητές που εκτίθονταν σε ZnO NPs και TiO₂ NPs και 40 ανθρώπους που δεν εκτίθονταν, μέτρησαν την ποσότητα της 8-8OHdG ουσίας στα ούρα, ουσία η οποία υποδεικνύει οξειδωτικές στρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όσοι εκτίθονταν στα nps είχαν αυξημένους τους δείκτες της 8-8OHdG. Ωστόσο, τα δεδομένα μπορεί να μην συσχετίζονται(67).

Οι μέλισσες (*Apis mellifera carnica*) που εκτέθηκαν σε NPs ZnO (0,8 mg Zn/ml) στην τροφή για 10 ημέρες παρουσίασαν μειωμένο βάρος εγκεφάλου και αυξημένη εγκεφαλική δραστηριότητα AChE και GST. Η εβδομαδιαία από του στόματος χορήγηση NPs ZnO (600 mg/kg) σε αρσενικούς αρουραίους Wistar είχε ως αποτέλεσμα μειωμένες εγκεφαλικές δραστηριότητες καταλάσης (catalase, CAT), GPx και γλυκοκορτικοειδών (glucocorticoid receptor, GR), μειωμένα επίπεδα GSH και SOD, αλλά αυξημένα επίπεδα μηλονδιαλδεϋδης (Malondialdehyde, MDA) και δείκτες φλεγμονής: TNF- α , IL-1 β , IL-6, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP). Οι νευροτοξικές επιδράσεις αντιστράφηκαν εν μέρει από την αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη ένωση, τη εσπεριδίνη. Η προοξειδωτική και προφλεγμονώδης επίδραση των NPs ZnO παρατηρήθηκε επίσης στον ορό και στον εγκέφαλο ποντικών στα οποία χορηγήθηκαν NPs ZnO (*i.p.*, 5,6 mg/kg) τρεις φορές την εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες. Σε αυτή τη μελέτη εντοπίστηκε επίσης η καταστολή του μονοπατιού σηματοδότησης cAMP/CREB: τα περιεχόμενα της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης του ιππόκαμπου (cAMP), της πρωτεΐνης δέσμησης του στοιχείου απόκρισης cAMP (CREB), της φωσφορυλιωμένης CREB και της συναψίνης I, μειώθηκαν σε ποντίκια που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ZnO NPs με τρόπο εξαρτώμενο από την ηλικία(21).

5.6 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ZnO ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΕΡΙΩΔΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Τα ZnO διασπώνται σε ιόντα ψευδαργύρου (Zn²⁺) ύστερα από την έκθεση τους σε UVB ακτινοβολία. Οι Martorano *et.al* διεξήχθησαν μια έρευνα ώστε να εκτιμήσουν την κυτταροτοξικότητα του συσσωρευμένου Zn²⁺ σε ανθρώπινα επιδερμικά κερατινοκύτταρα (human embryonic kidney cells, HEK). Η ένταση της ακτινοβολίας καθώς και η συγκέντρωση των ZnO επηρέαζαν την ποσότητα των ιόντων Zn²⁺. Με βάση τα αποτελέσματά τους παρατηρήθηκε μείωση της βιωσιμότητας των κυττάρων.

Επιπλέον, η συσσώρευση ελεύθερου ή ασταθούς Zn^{2+} προκάλεσε οξειδωτικό στρες και κυτταροτοξικότητα(53).

Προκειμένου να μειωθεί η κυτταροτοξικότητα των ZnO Nps, ερευνητές συνέθεσαν σύνθετα νανοσωματιδίων οξειδίου του ψευδαργύρου/κερίας (ZnO/CeO₂). Μια από τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκε ήταν η καταβύθιση νανοσωματιδίων κερίας σε μια σκόνη ZnO NPs σε pH 9 σε διάφορες αναλογίες (2,5 at%, 5 at% και 10 at%). Τα νανοςύνθετα αυτά ήταν επιτυχή φίλτρα της υπεριώδους ακτινοβολίας ενώ επιπλέον η μικρή ποσότητα κερίας οδήγησε σε πιο ισχυρή και επιλεκτική απορρόφηση του φωτός στο φάσμα της υπεριώδους ακτινοβολίας. Η κερία σε συγκέντρωση 10 at% στο ZnO μείωσε αποτελεσματικά τη φωτοκαταλυτική αποικοδόμηση του ZnO. Μάλιστα μπορεί να την μειώσει κατά 97% σε διάστημα 0-30 λεπτών σε έκθεση στο υπεριώδες φως ή κατά 99% σε ηλιακή προσομοίωση για 30 λεπτά(68).

5.7 ΚΑΤΑΛΗΞΗ ΤΩΝ Zn^{2+}

Υπάρχουν δεδομένα που καταγράφουν την απορρόφηση των ZnO NPs μέσω διαφόρων οδών, μεταφέροντας τα σε διάφορα όργανα συμπεριλαμβανομένων του εγκεφάλου και του πλακούντα. Η κατανομή των μορίων εξαρτάται από το μέγεθος των νανοσωματιδίων, την δόση, τον χρόνο και την οδό της έκθεσης. Η κατάληξη των ZnO NPs παραμένει αδιευκρίνιστη. Τα περισσότερα δεδομένα υποθέτουν ότι αποσυντίθενται και έτσι ελευθερώνουν ιόντα ψευδαργύρου Zn^{2+} τα οποία και είναι υπεύθυνα για τοξικές αντιδράσεις. Ωστόσο, το θέμα αυτό σε συνδυασμό με τον κίνδυνο της μακροχρόνιας έκθεσης και απορρόφησης είτε από υγιή είτε από κατεστραμμένα δέρματα μένει αδιευκρίνιστο. Ο Zn δεν μεταβολίζεται αλλά συνδέεται με πρωτεΐνες ή μπορεί να βρεθεί σε οργανύλλια. Μπορεί να αλληλεπιδράσει με πρωτεΐνες ή ανιόντα με αρνητικό φορτισμένο τμήμα. Μπορεί να αποβληθεί με τα κόπρανα, με την χολή και σε ελάχιστη ποσότητα με τα ούρα(16).

5.8 ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ZnO NPs ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ

Υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον όσον αφορά την χρήση των ZnO NPs έναντι καρκινικών κυττάρων. Σε μια μελέτη επιβεβαιώθηκε η κυτταροτοξικότητα καθώς παρατηρήθηκε διόγκωση ή απώλεια κυτταρικών οργανιδίων και ρήξη της κυτταρικής ή πυρηνικής

μεμβράνης 12 ώρες και 24 ώρες μετά την έκθεση σε ZnO NPs σε κύτταρα SH-SY5Y. Σε έναν ανθρώπινο εγκεφαλικό όγκο U87 η χορήγηση NPs ZnO (1-200 µg/ml) προκάλεσε κυτταροτοξικότητα, με αυξημένο σχηματισμό μικροκυρήνων.

Η ανάλυση μικροσυστοιχιών RNA αποκάλυψε ότι η βραχυπρόθεσμη, για δυο ώρες, έκθεση σε NPs ZnO ενεργοποίησε μονοπάτια που εμπλέκονται σε κυτταρικές αποκρίσεις στρες, ενώ η μεγαλύτερης διάρκειας, για 6 ώρες, έκθεση επηρέασε μονοπάτια που σχετίζονται περισσότερο με την κυτταρική βλάβη και την επιδιόρθωση. Τα NPs ZnO (2,5-10 µg/ml) έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την έκφραση και τη δραστηριότητα της ATP ασβεστίου της πλασματικής μεμβράνης, αυξάνουν το ενδοκυτταρικό επίπεδο Ca^{2+} και διαταράσσουν την ομοιόσταση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, παραγωγή ROS και τον κυτταρικό θάνατο(21).

6. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟ ΑΠΟΤΥΠΩΜΑ

Η χρήση των αντηλιακών προϊόντων έχει γίνει επιτακτική ανάγκη παγκοσμίως. Οι διαφημιστικές καμπάνιες, η αύξηση της επικινδυνότητας της ηλιακής ακτινοβολίας από την τρύπα του όζοντος και η ενημέρωση του κοινού για προστασία από τον ήλιο, έχουν οδηγήσει στην αύξηση τόσο της παραγωγής όσο και χρήσης των αντηλιακών προϊόντων. Αυτή η αύξηση έχει σαν αποτέλεσμα την διασπορά των προϊόντων αυτών και των ουσιών τους στο περιβάλλον, με άμεση έκθεση, από το ανθρώπινο σώμα και από τα εργοστάσια παραγωγής των συνθέσεων στο περιβάλλον, επηρεάζοντας κυρίως το φυτικό και ζωικό κόσμο δημιουργώντας αντίκτυπο στο θαλάσσιο οικοσύστημα και κατ' επέκταση στον πλανήτη.

Με βάση μια στατιστική μελέτη εκτιμήθηκε ότι κατά μέσο όρο 52 kg αντηλιακού τη μέρα ή 1,4 τόνοι το μήνα ελευθερώνονται στην θάλασσα όταν την επισκέπτονται 3000 άτομα την ημέρα. Έτσι, λοιπόν, σε αυτή την στατιστική μελέτη υπολογίστηκαν οι ποσότητες του διοξειδίου του τιτανίου και οξειδίου του ψευδαργύρου που βρέθηκαν στη θάλασσα. Η αναλογία UV φίλτρων/μάζα αντηλιακών είναι 0,03-0,1. Έτσι, υπολογίστηκε ότι το 49% των ανόργανων φίλτρων μπορεί να απελευθερώνεται στη θάλασσα ενώ τα οργανικά είχαν ελάχιστο ποσοστό εντόπισης στη θάλασσα, διότι αυτά απορροφώνται περισσότερο από το δέρμα ή διασπώνται πιο γρήγορα με το φως. Τη στιγμή της μέγιστης επισκεψιμότητας υπήρχαν στην θάλασσα και ανόργανα και

οργανικά φίλτρα που εντοπίστηκαν σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στην περιοχή που βρίσκονταν οι λουόμενοι. Βρέθηκε TiO_2 στην επιφάνεια 100-900 $\mu\text{g/L}$, ενώ στην υπόλοιπη θάλασσα 20-50 $\mu\text{g/L}$ και ZnO στην επιφάνεια 10-15 $\mu\text{g/L}$ και 1-3 $\mu\text{g/L}$ στην υπόλοιπη στήλη θάλασσας. Με βάση τον NOEC, No Observed Effect Concentration, η μέγιστη επιβλαβής συγκέντρωση μετά από 48 ώρες του TiO_2nano είναι 1000 $\mu\text{g/L}$ και 10 $\mu\text{g/L}$ του ZnO nano . Αυτά τα μεγέθη είναι υψηλότερα από τις συγκεντρώσεις των φίλτρων που μετρήθηκαν στη θάλασσα επομένως αυτό σημαίνει ότι πιθανόν δεν υπάρχει βραχυπρόθεσμη επίδραση. Ωστόσο, θα πρέπει να μελετηθεί η μακροπρόθεσμη επίδραση αυτών. Οι περισσότεροι καταναλωτές κατά την αγορά ενός αντηλιακού προϊόντος ενδιαφέρονται κυρίως για τον παράγοντα SPF και όχι τόσο για τη σύνθεση του αντηλιακού. Από τα UV φίλτρα που χρησιμοποιούνταν από τους καταναλωτές η πλειοψηφία ήταν οργανικά. Το 30-49% από τα εκτιμώμενα ανόργανα φίλτρα βρίσκονταν στο νερό, που υποδεικνύει ότι διατηρείται στο δέρμα λιγότερο από το 70%. Τα οργανικά φίλτρα βρέθηκαν σε πολύ μικρότερες ποσότητες στη θάλασσα σε ποσοστό 0-0,3% πιθανόν, λοιπόν, να παραμένουν στο σώμα ή να φωτοδιασπώνται(69).

Εφόσον λοιπόν υπάρχει έκθεση του υδάτινου κόσμου στα νανοσωματίδια αυτά, έγιναν διάφορες μελέτες για την επίδραση που έχουν στους οργανισμούς που ζουν σε αυτά τα περιβάλλοντα.

Σύμφωνα με μια μελέτη σε φύκια η παρουσία του TiO_2 στη θάλασσα οδήγησε στην δημιουργία μη ομοιόμορφων στρωμάτων από διοξείδιο του τιτανίου πάνω στα φύκια. Το μέγεθος των νανοσωματιδίων σχετίζεται με την επίδραση που έχουν στα φύκια. Υπάρχει ένα κρίσιμο σημείο όπου οι αρνητικές επιδράσεις μεγιστοποιούνται. Όταν το μέγεθος των νανοσωματιδίων ήταν 30nm τότε υπήρχε καταστολή της παραγωγής κυττάρων των φυκιών. Αιτία ήταν η αδυναμία λήψης των απαραίτητων θρεπτικών συστατικών από τα φύκια λόγω της στρώσης που δημιουργούνταν γύρω από αυτά. Αποτέλεσμα ήταν η ενίσχυση του φυσικού στρες, η δημιουργία ROS και άλλες αρνητικές επιδράσεις που αφορούσαν τον αριθμό των κυττάρων, την χλωροφύλλη και την υπεροξειδωση των λιπιδίων(70).

Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην παλιά λίμνη του Δούναβη στην Βιέννη βρέθηκε ότι τα μεταλλικά στοιχεία του τιτανίου και του ψευδαργύρου δεν παραμένουν στην επιφάνεια του νερού αλλά δημιουργούν συσσωματώματα και καθιζάνουν σαν ίζημα στα βάθη της λίμνης. Επίσης, προσπάθησαν να διακρίνουν αν αυτά τα στοιχεία

προέρχονταν από τη φύση ή είχαν προέλευση από τα αντηλιακά προϊόντα. Ωστόσο, αυτή η διάκριση δεν ήταν εφικτή. Το μόνο που παρατηρήθηκε ήταν αύξηση αυτών των μεταλλικών στοιχείων τους καλοκαιρινούς μήνες(71).

Πραγματοποιήθηκε μια μελέτη στην οποία εξεταζόταν η τοξικότητα νανουλικών που περιέχουν μέταλλα και βρέθηκε πως τους υδάτινους οργανισμούς το TiO_2 δεν ήταν τοξικό(72).

Σε μια άλλη μελέτη έγινε έγχυση δύο ουσιών ξεχωριστά αλλά και σε μείγμα σε ψάρια. Οι ουσίες αυτές ήταν το TiO_2 ανόργανο και η οξυβενζόνη (Oxybenzone, BP-3) οργανικό φίλτρο. Ο συνδυασμός των δύο φίλτρων δεν έδειξε μεγαλύτερη τοξικότητα. Υπήρχαν κάποιες επιδράσεις στο συκώτι και στο έντερο ενώ, τα νεφρά και ο εγκέφαλος δεν επηρεάστηκαν, ούτε και η συμπεριφορά των ψαριών(73).

Κοράλλια της Καραϊβικής (*Montastraea faveolata*) εκτέθηκαν εργαστηριακά σε νανοσωματίδια TiO_2 σε συγκεντρώσεις 0.1 και 10 mg/L για 17 ημέρες προκειμένου να εξετασθούν οι συνέπειες αυτής της έκθεσης. Κατά τη διάρκεια του πειράματος τα κοράλλια έδωξαν τα φύκια που ζούσαν μέσα στον ιστό τους με αποτέλεσμα την λεύκανσή τους. Τα κοράλλια που έχουν υποστεί λεύκανση είναι πιο ευάλωτα στις ασθένειες και στην πείνα. Ωστόσο, κατάφεραν να προσαρμοστούν με την πάροδο του χρόνου και να ανακάμψουν. Παρόμοια μελέτη έγινε στα κοράλλια του γένους *Acropora* για τα νανοσωματίδια του ZnO . Και εδώ το αποτέλεσμα ήταν η ταχεία και σοβαρή λεύκανση των κοραλλιών. Το πείραμα στα ίδια κοράλλια έγινε και με έκθεσή τους στα νανοσωματίδια του TiO_2 , όπου εδώ προκλήθηκαν μόνο μεταβολές των μεταλλικών τους στοιχείων. Έτσι, βάσει αυτής της μελέτης θεωρήθηκε η χρήση των TiO_2 Nps πιο φιλική προς το περιβάλλον. Απαιτούνται, ωστόσο, περισσότερες μελέτες πριν εξαχθούν απόλυτα συμπεράσματα(13).

Μια άλλη έρευνα ασχολήθηκε με το καλκάνι (*Scophthalmus maximus*), ένα ψάρι που ζει σε λασπώδεις και αμμώδεις βυθούς. Αξιολογήθηκε η τοξικότητα ενός οργανικού, της οξυβενζόνης, και ενός ανόργανου, των TiO_2 NPs, φίλτρου καθώς και ο συνδυασμός τους. Στο καλκάνι δεν βρέθηκε οξειδωτικό στρες στο έντερο, στο ήπαρ ή τους νεφρούς, ούτε και νευροτοξικότητα στον εγκέφαλο. Όμως, υπήρξε ύστερα από μια εβδομάδα μεταβολή της μεταβολικής λειτουργίας του ήπατος, γεγονός που σημαίνει εξασθένιση

του αερόβιου μεταβολισμού. Η έκθεση στον συνδυασμό των φίλτρων δεν έδειξε αύξηση της τοξικότητας σε σύγκριση με τις μεμονωμένες εκθέσεις. Συμπέρασμα αυτής της μελέτης ήταν πως η έκθεση είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό στα φίλτρα αυτά είχε ήπιο αντίκτυπο(73).

Ακόμη έχει αναφερθεί βιοσυσσώρευση TiO_2 NPs σε αρκετούς ιστούς δίθυρων (μαλάκια) όπως στον πεπτικό αδένα, στα βράγχια αλλά και σε ιστούς ψαριών, στους νεφρούς, συκώτι ,βράγχια, καρδιά, εγκέφαλο και μυς.

Τέλος, επειδή κάθε οργανισμός δεν είναι μεμονωμένος στο περιβάλλον αλλά υπάρχουν άμεσες συσχετίσεις σε κάθε κλίμακα της τροφικής αλυσίδας, έγινε μια μελέτη για την πιθανή πρόσληψη TiO_2 NPs από το θαλάσσιο φαγητό στον άνθρωπο. Χρησιμοποιώντας in vitro μεθόδους, μύδια, στρείδια, ποικιλόμορφα χτένια, που περιείχαν TiO_2 NPs υποβλήθηκαν σε διαδικασία πέψης με τρόπο που προσομοιώνει την ανθρώπινη γαστρεντερική πέψη στο στομάχι και στο λεπτό και παχύ έντερο για να προσδιοριστεί η βιοπροσβασιμότητα σε αυτά τα NPs. Το ποσοστό βιοπροσβασιμότητας Ti NPs βρέθηκε 2,1-51%. Οι αναλογίες βιοπροσβασιμότητας για τα NPs είναι αρκετά χαμηλότερες από εκείνες που βρέθηκαν για το ολικό Ti , που σημαίνει ότι το μικρό νανοσωματιδιακό κλάσμα Ti είναι λιγότερο βιοπροσπελάσιμο από το ιοντικό κλάσμα Ti . Όσον αφορά τις μελέτες μεταφοράς βρέθηκαν 18-68% Ti και 17-82% NPs TiO_2 , καθώς το Ti μπορεί να διασχίσει την εντερική μεμβράνη. Παρόμοια ποσοστά βρέθηκαν στα NPs Ti και TiO_2 . Ρόλο σε αυτά στην καθημερινή πράξη έχει βέβαια και ο τρόπος μαγειρέματος των θαλασσινών(74).

7.ΚΑΙΝΟΤΟΜΟΣ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΑΝΟΡΓΑΝΩΝ ΑΝΤΙΗΛΙΑΚΩΝ ΦΙΛΤΡΩΝ

Ένα πολλά υποσχόμενο καινοτόμο φίλτρο προστασίας της υπεριώδους ακτινοβολίας θεωρείται το $CePO_4$. Η έντονη φωτοκαταλυτική δραστηριότητα και η δυσκολία κατά τη σύνθεση αντιηλιακών που περιέχουν διοξείδιο του τιτανίου και οξείδιο του ψευδαργύρου σαν αντιηλιακά φίλτρα ώθησε τους ερευνητές στη μελέτη του $CePO_4$. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το $CePO_4$ μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε

συνδυασμό με άλλα οργανικά φίλτρα και αλληλοεπιδρά πολύ λίγο μαζί τους επομένως έχει μεγαλύτερη διάρκεια ζωής από το ZnO και TiO₂. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μεγαλύτερες ποσότητες καθώς αφήνει μικρό υπόλειμμα στο δέρμα και έτσι να αυξήσει το SPF του αντηλιακού προϊόντος(75).

8. ΑΝΤΙΗΛΙΑΚΑ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑ

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματος που έχει προστατευτικό ρόλο. Είναι σκληρό, εύκαμπτο και αποτελεί κύριο φραγμό μεταξύ του εξωτερικού και του εσωτερικού περιβάλλοντος(76). Το δέρμα έχει διαφορετικές ανάγκες σύμφωνα με την ηλικία. Τόσο εγγενείς όσο και διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στην προοδευτική φθορά του δέρματος με το πέρασμα της ηλικίας. Το νεογνικό δέρμα υφίσταται προοδευτική προσαρμογή στο εξωμήτριο περιβάλλον και χρειάζεται ιδιαίτερη φροντίδα κατά την περίοδο αυτή. Αυτό το δέρμα είναι πολύ ευαίσθητο, λεπτό και εύθραυστο. Το δέρμα έχει μειωμένη άμυνα έναντι στον πολλαπλασιασμό των μικροβίων, είναι επιρρεπές σε τραύματα και είναι πιο πιθανό να προκληθεί τοξικότητα μέσω διαδερμικής απορρόφησης από φάρμακα εξαιτίας του γεγονότος ότι αυτό δεν έχει ολοκληρώσει την ανάπτυξή του(77), καθώς η κεράτινη στοιβάδα έχει μικρότερη πυκνότητα(78). Λόγω των ιδιόμορφων χαρακτηριστικών του δέρματος του νεογέννητου, του βρέφους και του παιδιού, η χρήση καλλυντικών προϊόντων που έχουν σχεδιαστεί για υγιεινή και προστασία απαιτεί προσοχή. Προκειμένου να διατηρηθεί η ακεραιότητα του νεογνικού και παιδικού δέρματος πρέπει να δημιουργηθούν εξειδικευμένες φόρμουλες καλλυντικών οι οποίες θα προσαρμόζονται στις απαιτήσεις και στις ιδιαιτερότητες αυτού του δέρματος.

Στην νεογνική και παιδική ηλικία δεν υπάρχει η αίσθηση της προστασίας από τον ήλιο, για αυτό κρίνεται ακόμη πιο απαραίτητη η προστασία των παιδιών από την έκθεσή τους στην ηλιακή ακτινοβολία. Αποτελεί ευθύνη των γονιών, τόσο η χρήση του αντηλιακού, όσο και η αποφυγή της έκθεσης των παιδιών στις UV ακτινοβολίες. Αντηλιακά στα οποία περιέχονται νανοσωματίδια στην σύνθεσή τους, πολλές φορές δεν αναγράφουν στην ετικέτα την ύπαρξη νανοσωματιδίων(79). Ίσως αυτό να οφείλεται στο γεγονός ότι δεν υπάρχει ακριβής ορισμός των νανοσωματιδίων. Κάποιοι προτείνουν με τον ορισμό νανοσωματίδια να εννοούνται τα σωματίδια που βρίσκονται στο μέγεθος στην κλίμακα νάνο αλλά έχουν ίδιες ιδιότητες σύμφωνα με την UK's House of Lords Science and Technology Committee. Αυτοί λοιπόν προτείνουν τα

σωματίδια με μέγεθος 5-250nm να θεωρούνται νανοσωματίδια. Άλλοι ερευνητές αντιπαρατίθενται υποστηρίζοντας ότι ο ορισμός των νανοσωματιδίων θα πρέπει να περιλαμβάνει το μέγεθος 1-1000 nm. Αυτό έρχεται σε ρήξη με τον ορισμό του FDA που όπως αναφέρεται και παραπάνω στην μελέτη, ορίζει σαν νανοσωματίδια όλα τα σωματίδια με μέγεθος των 100nm(80). Γενικότερα λόγω των πιθανών βλαβών των νανοσωματιδίων στον οργανισμό συστήνεται η αποφυγή των αντιηλιακών που τα περιέχουν στο νεογνικό και παιδικό δέρμα(81). Ακόμη, υπάρχει η σύσταση να αποφεύγεται η χρήση οποιουδήποτε αντιηλιακού πριν την ηλικία των 6 μηνών(82). Από 6 μηνών έως 2 χρονών προτείνεται η χρήση αντιηλιακών με ανόργανα φίλτρα(78).

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το αντίκτυπο που έχουν τα οργανικά αντιηλιακά στο περιβάλλον οδήγησε στην αυξανόμενη χρήση των ανόργανων αντιηλιακών προϊόντων. Σε αυτά περιλαμβάνονται το TiO_2 και το ZnO ή οξειδία μετάλλων των οποίων η σύνθεση μπορεί να γίνει και βάσει της πράσινης επιλογής. Τα σωματίδια αυτά αντανακλούν το ορατό φως της ακτινοβολίας. Η αντανάκλαση του ορατού φωτός δίνει μια λευκή απόχρωση στο δέρμα. Προκειμένου να βελτιωθούν αυτές οι ιδιότητες, οι ερευνητές μείωσαν το μέγεθος των σωματιδίων και το μετέφεραν στην νανοκλίμακα. Με αυτόν τον τρόπο το ορατό φως απορροφάται και έτσι δεν εμφανίζεται το «αντιαισθητικό» λευκό φιλμ. Η μείωση σε νανοσωματίδια εμφάνισε, ωστόσο, νέους προβληματισμούς. Έγιναν μελέτες που αφορούσαν την απορρόφηση αυτών από το δέρμα, την είσοδο στο αίμα και στα όργανα του σώματος, όπως στον εγκέφαλο. Η εισπνοή των σωματιδίων απέδειξε βλάβες στους πνεύμονες, για αυτό και υπάρχει σύσταση να μην χρησιμοποιούνται σε σπρέι. Σε πειράματα όπου ο χρόνος έκθεσης καθώς και οι συγκεντρώσεις ήταν μεγαλύτερες του προβλεπόμενου για την καθημερινή χρήση φάνηκε πως τα νανοσωματίδια μπορούν να εισέλθουν στο αίμα διαπερνώντας το δέρμα και να φτάσουν σε ζωτικά όργανα προκαλώντας βλάβες. Σε αυτό βοήθησε και η αντίδραση των νανοσωματιδίων με την UVακτινοβολία. Όταν το TiO_2 αντέδρασε με την UV ακτινοβολία παρήχθησαν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου ROS προκαλώντας μια αλληλουχία αντιδράσεων ακόμη και στο DNA των κυττάρων. Ωστόσο, οι μηχανισμοί άμυνας του οργανισμού συνήθως επιδιορθώνουν τις όποιες προκαλούμενες βλάβες.

Όταν το ZnO αντέδρασε με την UV ακτινοβολία παρήχθησαν ιοντισμένα Zn⁺ τα οποία βρέθηκαν μετέπειτα στον οργανισμό.

Προκειμένου να αποφευχθούν αυτές οι αντιδράσεις με την UV, έγιναν μελέτες που στόχευαν στην επικάλυψη των σωματιδίων με διοξείδιο του πυριτίου ή άλλες ουσίες ώστε να παραμείνουν ανενεργά. Η φωτοκαταλυτική δραστηριότητα δεν μειώθηκε πλήρως. Έρευνες συνεχίζονται για νέα ανόργανα φίλτρα με βελτιωμένες ιδιότητες, όπως το CePO₄.

Τέλος, φάνηκε πως το αντίκτυπο στο περιβάλλον δεν είναι αμελητέο. Η παρατηρούμενη αύξηση αυτών των σωματιδίων στο υδάτινο περιβάλλον το καλοκαίρι είχε σαν αποτέλεσμα φαινόμενα όπως, η λεύκανση των κοραλλιών, η βιοσυσσώρευση στον θαλάσσιο κόσμο και κατά επέκταση στον άνθρωπο. Έτσι δημιούργησαν μια πράσινη σύνθεση νανοσωματιδίων με χρήση πληθώρα φυτών όπως είναι φύλλα των, *Coffea Arabica*, *pit aqueous*, *Azadirachta indica* και *Diplazium esculentum* κ.α, φύλλα χένας (*Lawsonia inermis*) και πράσινο τσάι (*Camellia sinensis*)(48), ενώ έχουν χρησιμοποιηθεί και φυσικά εκχυλίσματα από τα *Azadirachta indica*, *Tagetes erecta*, *Chrysanthemum morifolium*, και *Lentinula edodes*. Επομένως η στροφή του ανθρώπου προς πιο φιλικές προς το περιβάλλον συνθέσεις είναι απαραίτητες.

Στα παιδιά συστήνεται η αποφυγή των αντιηλιακών που περιέχουν νανοσωματίδια. Περαιτέρω έρευνες χρήζουν πραγματοποίησης ώστε να δημιουργούνται πιο αποτελεσματικές φόρμουλες για καλύτερη προστασία από τον ήλιο με μηδαμινό αντίκτυπο τόσο στον άνθρωπο όσο και στο περιβάλλον.

10. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. D’Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV Radiation and the Skin. *IJMS*. 7 Ιούνιος 2013;14(6):12222–48.
2. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in Dermatology*. Μάιος 2012;30(3):257–62.
3. Yardman-Frank JM, Fisher DE. Skin pigmentation and its control: From ultraviolet radiation to stem cells. *Exp Dermatol*. Απρίλιος 2021;30(4):560–71.
4. Gupta V, Sharma VK. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. *Clinics in Dermatology*. Σεπτέμβριος 2019;37(5):430–6.
5. Brem R, Macpherson P, Guven M, Karran P. Oxidative stress induced by UVA photoactivation of the tryptophan UVB photoproduct 6-formylindolo[3,2-b]carbazole (FICZ) inhibits nucleotide excision repair in human cells. *Sci Rep*. Δεκέμβριος 2017;7(1):4310.
6. Czapla-Masztafiak J, Szlachetko J, Milne CJ, Lipiec E, Sá J, Penfold TJ, κ.ά. Investigating DNA Radiation Damage Using X-Ray Absorption Spectroscopy. *Biophysical Journal*. Μάρτιος 2016;110(6):1304–11.
7. Luze H, Nischwitz SP, Zalaudek I, Müllegger R, Kamolz LP. DNA repair enzymes in sunscreens and their impact on photoageing—A systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Νοέμβριος 2020;36(6):424–32.
8. Vechtomova Y, Telegina T, Buglak A, Kritsky M. UV Radiation in DNA Damage and Repair Involving DNA-Photolyases and Cryptochromes. *Biomedicines*. 28 Οκτώβριος 2021;9(11):1564.
9. Reactive oxygen species. Στο: [Wikipedia](#).
10. Cyclobutane pyrimidine dimers are predominant DNA lesions in whole human skin exposed to UVA radiation. :6.
11. Smijs TG, Pavel S. Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on their safety and effectiveness. *Nanotechnol Sci Appl*. 13 Οκτώβριος 2011;4:95–112.
12. Serpone N. Sunscreens and their usefulness: have we made any progress in the last two decades? *Photochem Photobiol Sci*. Φεβρουάριος 2021;20(2):189–244.
13. Schneider SL, Lim HW. A review of inorganic UV filters zinc oxide and titanium dioxide. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. Νοέμβριος 2019;35(6):442–6.
14. Geoffrey K, Mwangi AN, Maru SM. Sunscreen products: Rationale for use, formulation development and regulatory considerations. *Saudi Pharmaceutical Journal*. Νοέμβριος 2019;27(7):1009–18.

15. DrugBank. Στο. Διαθέσιμο στο: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09536>
16. Faure B, Salazar-Alvarez G, Ahniyaz A, Villaluenga I, Berriozabal G, Miguel YRD, κ.ά. Dispersion and surface functionalization of oxide nanoparticles for transparent photocatalytic and UV-protecting coatings and sunscreens. *Sci Technol Adv Mater.* 2013;23.
17. Bui VKH, Tran VV, Moon JY, Park D, Lee YC. Titanium Dioxide Microscale and Macroscale Structures: A Mini-Review. *Nanomaterials.* 18 Ιούνιος 2020;10(6):1190.
18. Kubáč L, Akrman J, Kejlova K, Bendová H, Klánová K, Hladíková Z, κ.ά. Characteristics of titanium dioxide microdispersions with different photo-activity suitable for sunscreen formulations. *International Journal of Pharmaceutics.* 2 Φεβρουάριος 2015;481.
19. S. Darschnik, C. Haas, N. Heuer, R. John. Guide on the classification and labelling of titanium dioxide [Διαδίκτυο]. 2021 Σεπτεμβρίου. Διαθέσιμο στο: https://echa.europa.eu/documents/10162/17240/guide_cn1_titanium_dioxide_en.pdf/d00695e4-e341-0a33-b0ac-bee35cb13867?t=1630666801979
20. FDA. National Drug Code Directory. Διαθέσιμο στο: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/national-drug-code-directory>
21. Ruszkiewicz JA, Pinkas A, Ferrer B, Peres TV, Tsatsakis A, Aschner M. Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review. *Toxicology Reports.* 2017;4:245–59.
22. Manaia EB, Kaminski RCK, Corrêa MA, Chiavacci LA. Inorganic UV filters. *Braz J Pharm Sci.* Ιούνιος 2013;49(2):201–9.
23. Ansari A, Siddiqui VU, Rehman WU, Akram MdK, Siddiqi WA, Alosaimi AM, κ.ά. Green Synthesis of TiO₂ Nanoparticles Using *Acorus calamus* Leaf Extract and Evaluating Its Photocatalytic and In Vitro Antimicrobial Activity. *Catalysts.* 30 Ιανουάριος 2022;12(2):181.
24. Bennat C, Müller-Goymann CC. Skin penetration and stabilization of formulations containing microfine titanium dioxide as physical UV filter. *Int J Cosmet Sci.* Αύγουστος 2000;22(4):271–83.
25. Cole C, Shyr T, Ou-Yang H. Metal oxide sunscreens protect skin by absorption, not by reflection or scattering. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* Ιανουάριος 2016;32(1):5–10.
26. Salvioni L, Morelli L, Ochoa E, Labra M, Fiandra L, Palugan L, κ.ά. The emerging role of nanotechnology in skincare. *Advances in Colloid and Interface Science.* Ιούλιος 2021;293:102437.
27. Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. 2014 Ιουλίου.
28. FDA. Nanotechnology Fact Sheet. 23 Μάρτιος 2018; Διαθέσιμο στο: <https://www.fda.gov/science-research/nanotechnology-programs-fda/nanotechnology-fact-sheet>

29. Agents Classified by the IARC Monographs. 1987;0:37.
30. Canadian centre for Occupational health and safety [Διαδίκτυο]. Διαθέσιμο στο: <https://www.ccohs.ca/headlines/text186.html>
31. Driscoll KE. Review of Lung Particle Overload, Rat Lung Cancer, and the Conclusions of the Edinburgh Expert Panel—It's Time to Revisit Cancer Hazard Classifications for Titanium Dioxide and Carbon Black. *Front Public Health*. 28 Ιούλιος 2022;10:907318.
32. Lai K, Looi SW, Li M, İlçi F, Naushad H, Gernand J. Characterization of User PM Exposure During the Application of Aerosol Mineral-Based Sunscreens Shows Minimal Risk. *Aerosol Sci Eng*. Μάρτιος 2021;5(1):12–20.
33. Hussain S, Vanoirbeek JAJ, Luyts K, De Vooght V, Verbeken E, Thomassen LCJ, κ.ά. Lung exposure to nanoparticles modulates an asthmatic response in a mouse model. *European Respiratory Journal*. 1 Φεβρουάριος 2011;37(2):299–309.
34. Wang J, Fan Y. Lung Injury Induced by TiO₂ Nanoparticles Depends on Their Structural Features: Size, Shape, Crystal Phases, and Surface Coating. *Int J Mol Sci*. 3 Δεκέμβριος 2014;15(12):22258–78.
35. Liu R, Yin L, Pu Y, Liang G, Zhang J, Su Y, κ.ά. Pulmonary toxicity induced by three forms of titanium dioxide nanoparticles via intra-tracheal instillation in rats. *Progress in Natural Science*. Μάιος 2009;19(5):573–9.
36. Wang WM, Chen CY, Lu TH, Yang YF, Liao CM. Estimates of lung burden risk associated with long-term exposure to TiO₂ nanoparticles as a UV-filter in sprays. *Environ Sci Pollut Res Int*. 24 Φεβρουάριος 2021;
37. Shi H, Magaye R, Castranova V, Zhao J. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data. Part *Fibre Toxicol*. Δεκέμβριος 2013;10(1):15.
38. Thambiliyagodage C. Activity enhanced TiO₂ nanomaterials for photodegradation of dyes - A review. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*. Δεκέμβριος 2021;16:100592.
39. Cao Y, Gong Y, Liao W, Luo Y, Wu C, Wang M, κ.ά. A review of cardiovascular toxicity of TiO₂, ZnO and Ag nanoparticles (NPs). *Biomaterials*. Αύγουστος 2018;31(4):457–76.
40. Guichard Y, Schmit J, Darne C, Gaté L, Goutet M, Rousset D, κ.ά. Cytotoxicity and genotoxicity of nanosized and microsized titanium dioxide and iron oxide particles in Syrian hamster embryo cells. *Ann Occup Hyg*. Ιούλιος 2012;56(5):631–44.
41. Brun E, Carrière M, Mabondzo A. In vitro evidence of dysregulation of blood–brain barrier function after acute and repeated/long-term exposure to TiO₂ nanoparticles. *Biomaterials*. Ιανουάριος 2012;33(3):886–96.
42. Jang GH, Park CB, Kang BJ, Kim YJ, Lee KH. Sequential assessment via daphnia and zebrafish for systematic toxicity screening of heterogeneous substances. *Environ Pollut*. Σεπτέμβριος 2016;216:292–303.
43. Di Giampaolo L, Zaccariello G, Benedetti A, Vecchiotti G, Caposano F, Sabbioni E, κ.ά. Genotoxicity and Immunotoxicity of Titanium Dioxide-Embedded Mesoporous Silica

- Nanoparticles (TiO₂@MSN) in Primary Peripheral Human Blood Mononuclear Cells (PBMC). *Nanomaterials* (Basel). 21 Ιανουάριος 2021;11(2):270.
44. Prunk Zdravković T, Zdravković B, Lunder M, Ferik P. The effect of micro-sized titanium dioxide on WM-266-4 metastatic melanoma cell line. *Bosn J Basic Med Sci.* 12 Φεβρουάριος 2019;19(1):60–6.
 45. PubChem National Library of Medicine. Στο: PubChem [Διαδίκτυο]. Διαθέσιμο στο: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
 46. Diffey BL, Tanner PR, Matts PJ, Nash JF. In vitro assessment of the broad-spectrum ultraviolet protection of sunscreen products. *Journal of the American Academy of Dermatology.* Δεκέμβριος 2000;43(6):1024–35.
 47. Raja A, Ashokkumar S, Pavithra Marthandam R, Jayachandiran J, Khatiwada CP, Kaviyarasu K, κ.ά. Eco-friendly preparation of zinc oxide nanoparticles using *Tabernaemontana divaricata* and its photocatalytic and antimicrobial activity. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology.* 1 Απρίλιος 2018;181:53–8.
 48. Hashemi S, Asrar Z, Pourseyedi S, Nadernejad N. Green synthesis of ZnO nanoparticles by Olive (*Olea europaea*). *IET nanobiotechnol.* Δεκέμβριος 2016;10(6):400–4.
 49. López-López J, Tejada-Ochoa A, López-Beltrán A, Herrera-Ramírez J, Méndez-Herrera P. Sunlight Photocatalytic Performance of ZnO Nanoparticles Synthesized by Green Chemistry Using Different Botanical Extracts and Zinc Acetate as a Precursor. *Molecules.* 21 Δεκέμβριος 2021;27(1):6.
 50. Gulson B, McCall M, Korsch M, Gomez L, Casey P, Oytam Y, κ.ά. Small Amounts of Zinc from Zinc Oxide Particles in Sunscreens Applied Outdoors Are Absorbed through Human Skin. :10.
 51. Dermal absorption of Zn from ZnO particles in sunscreens applied to humans | Elsevier Enhanced Reader [Διαδίκτυο]. [παρατίθεται 26 Απρίλιος 2022]. Διαθέσιμο στο: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0378427414008996?token=97BFC62C25FA66303606D713D235A2099EF160EBFD95397D4C64AADE22BCB282FD6F446AC1E36741DB08E455A4FB1111&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220426110601>
 52. Amy M. Holmes[†], Zhen Song[†], Hamid R. Moghimi[§], and Michael S. Roberts^{*†‡}. Relative Penetration of Zinc Oxide and Zinc Ions into Human Skin after Application of Different Zinc Oxide Formulations. *American Chemical Society.* 7 Ιανουάριος 2016;2(10):1711–2984.
 53. Lisa M Martorano, DO Candidate,^{1*}Christian J Stork, PhD Candidate,^{2*}& Yang V Li, MD, PhD. UV irradiation-induced zinc dissociation from commercial zinc oxidesunscreen and its action in human epidermal keratinocytes.
 54. Ogura I, Sakurai H, Gamo M. Onsite aerosol measurements for various engineered nanomaterials at industrial manufacturing plants. *J Phys: Conf Ser.* 6 Ιούλιος 2011;304:012004.
 55. Shrivastava R, Raza S, Yadav A, Kushwaha P, Flora SJS. Effects of sub-acute exposure to TiO₂, ZnO and Al₂O₃ nanoparticles on oxidative stress and histological changes in mouse liver and brain. *null.* 1 Ιούλιος 2014;37(3):336–47.

56. Liang H, Chen A, Lai X, Liu J, Wu J, Kang Y, κ.ά. Neuroinflammation is induced by tongue-instilled ZnO nanoparticles via the Ca²⁺-dependent NF-κB and MAPK pathways. *Part Fibre Toxicol.* Δεκέμβριος 2018;15(1):39.
57. Kim KB, Kim YW, Lim SK, Roh TH, Bang DY, Choi SM, κ.ά. Risk assessment of zinc oxide, a cosmetic ingredient used as a UV filter of sunscreens. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2017;20(3):155–82.
58. Okada Y, Tachibana K, Yanagita S, Takeda K. Prenatal exposure to zinc oxide particles alters monoaminergic neurotransmitter levels in the brain of mouse offspring. *J Toxicol Sci.* 2013;38(3):363–70.
59. Boyes WK, van Thriel C. Neurotoxicology of Nanomaterials. *Chem Res Toxicol.* 18 Μάιος 2020;33(5):1121–44.
60. Kielbik P, Kaszewski J, Rosowska J, Wolska E, Witkowski BS, Gralak MA, κ.ά. Biodegradation of the ZnO:Eu nanoparticles in the tissues of adult mouse after alimentary application. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.* Απρίλιος 2017;13(3):843–52.
61. Tian L, Lin B, Wu L, Li K, Liu H, Yan J, κ.ά. Neurotoxicity induced by zinc oxide nanoparticles: age-related differences and interaction. *Sci Rep.* Δεκέμβριος 2015;5(1):16117.
62. Yang, Han, Tian, Zhang, Ren. Nano-zinc oxide damages spatial cognition capability via over-enhanced long-term potentiation in hippocampus of Wistar rats. *IJN.* Ιούλιος 2011;1453.
63. Amara S, Ben-Slama I, Mrad I, Rihane N, Jeljeli M, El-Mir L, κ.ά. Acute exposure to zinc oxide nanoparticles does not affect the cognitive capacity and neurotransmitters levels in adult rats. *null.* 31 Αύγουστος 2014;8(sup1):208–15.
64. Deng X, Luan Q, Chen W, Wang Y, Wu M, Zhang H, κ.ά. Nanosized zinc oxide particles induce neural stem cell apoptosis. *Nanotechnology.* 18 Μάρτιος 2009;20(11):115101.
65. Wang J, Deng X, Zhang F, Chen D, Ding W. ZnO nanoparticle-induced oxidative stress triggers apoptosis by activating JNK signaling pathway in cultured primary astrocytes. *Nanoscale Res Lett.* Δεκέμβριος 2014;9(1):117.
66. Sharma AK, Singh V, Gera R, Purohit MP, Ghosh D. Zinc Oxide Nanoparticle Induces Microglial Death by NADPH-Oxidase-Independent Reactive Oxygen Species as well as Energy Depletion. *Mol Neurobiol.* Οκτώβριος 2017;54(8):6273–86.
67. Lee CC, Lin YH, Hou WC, Li MH, Chang JW. Exposure to ZnO/TiO₂ Nanoparticles Affects Health Outcomes in Cosmetics Salesclerks. *Int J Environ Res Public Health.* Σεπτέμβριος 2020;17(17):6088.
68. Mueen R, Morlando A, Qutaish H, Lerch M, Cheng Z, Konstantinov K. ZnO/CeO₂ nanocomposite with low photocatalytic activity as efficient UV filters. *J Mater Sci.* Ιούνιος 2020;55(16):6834–47.
69. Labille J, Slomberg D, Catalano R, Robert S, Apers-Tremelo ML, Boudenne JL, κ.ά. Assessing UV filter inputs into beach waters during recreational activity: A field study of

- three French Mediterranean beaches from consumer survey to water analysis. *Science of The Total Environment*. 1 Μάρτιος 2020;706:136010.
70. Metzler DM, Li M, Erdem A, Huang CP. Responses of algae to photocatalytic nano-TiO₂ particles with an emphasis on the effect of particle size. *Chemical Engineering Journal*. 1 Ιούνιος 2011;170(2):538–46.
 71. Gondikas AP, Kammer F von der, Reed RB, Wagner S, Ranville JF, Hofmann T. Release of TiO₂ Nanoparticles from Sunscreens into Surface Waters: A One-Year Survey at the Old Danube Recreational Lake. *Environ Sci Technol*. 20 Μάιος 2014;48(10):5415–22.
 72. Griffitt RJ, Luo J, Gao J, Bonzongo JC, Barber DS. Effects of particle composition and species on toxicity of metallic nanomaterials in aquatic organisms. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 2008;27(9):1972–8.
 73. Carvalhais A, Pereira B, Sabato M, Seixas R, Dolbeth M, Marques A, κ.ά. Mild Effects of Sunscreen Agents on a Marine Flatfish: Oxidative Stress, Energetic Profiles, Neurotoxicity and Behaviour in Response to Titanium Dioxide Nanoparticles and Oxybenzone. *International Journal of Molecular Sciences*. Ιανουάριος 2021;22(4):1567.
 74. Taboada-López MV, Leal-Martínez BH, Domínguez-González R, Bermejo-Barrera P, Taboada-Antelo P, Moreda-Piñeiro A. Caco-2 in vitro model of human gastrointestinal tract for studying the absorption of titanium dioxide and silver nanoparticles from seafood. *Talanta*. 1 Οκτώβριος 2021;233:122494.
 75. Seixas VC, Serra OA. Stability of sunscreens containing CePO₄: proposal for a new inorganic UV filter. *Molecules*. 9 Ιούλιος 2014;19(7):9907–25.
 76. Walker M. Human skin through the ages. *International Journal of Pharmaceutics*. Ιούνιος 2022;622:121850.
 77. Juliana Dumêt Fernandes 1, Maria Cecília Rivitti Machado, Zilda Najjar Prado de Oliveira. Children and newborn skin care and prevention. Ιανουάριος 2011;
 78. Julian E, Palestro AM, Thomas JA. Pediatric Sunscreen and Sun Safety Guidelines. *Clin Pediatr (Phila)*. Οκτώβριος 2015;54(12):1133–40.
 79. Friends of the Earth. Nanoparticles in Children’s Sunscreens.
 80. Friend of the Earth. NANOPARTICLES IN BABY FORMULA:
 81. DiNardo JC. Should We Use Products Containing Chemical UV Absorbing Sunscreen Actives on Children? :3.
 82. Centers for Disease Control and Prevention. Sun safety [Διαδίκτυο]. Διαθέσιμο στο: https://www.cdc.gov/cancer/skin/basic_info/sun-safety.htm