



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

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**

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

Τίτλος:

Νεότερες εξελίξεις στην αντιμετώπιση αισθητικών προβλημάτων που προκαλούνται από την υπερβολική έκθεση του δέρματος στο blue light

Της

**ΕΛΠΙΔΑΣ ΚΟΛΑΝΤΗΡΗ**

**A.M. 202106**

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

**Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Κα Βασιλική Κεφαλά**

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 title:

Newer developments in the treatment of aesthetic problems caused by  
excessive exposure of the skin to blue light

By

**ELPIDA KOLNTIRI**

**Registration Number of Student in the Program: 202106**

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: Professor Mrs. Vasiliki Kefala**

Athens 2023

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

Τίτλος εργασίας

**Νεότερες εξελίξεις στην αντιμετώπιση αισθητικών προβλημάτων που προκαλούνται από την υπερβολική έκθεση του δέρματος στο Blue Light**

Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή

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

<b>A/a</b>	<b>ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ</b>	<b>ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
	ΚΕΦΑΛΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ	ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ / ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΣ – ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΟΣ, ΦΑΡΜΑΚΟΠΟΙΟΣ	
	ΓΚΡΕΚ ΙΩΑΝΝΑ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ	
	ΡΑΛΛΗΣ ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ / ΔΕΡΜΑΤΟΛΟΓΟΣ - ΑΦΡΟΔΙΣΙΟΛΟΓΟΣ	

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Κόλντηρη Ελπίδα του Ηλία, με αριθμό μητρώου 202106 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων» του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών 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».

Επιθυμώ την απαγόρευση πρόσβασης στο πλήρες κείμενο της εργασίας μου μέχρι 12 μήνες και έπειτα από αίτηση μου στη Βιβλιοθήκη και έγκριση του επιβλέποντα καθηγητή.

Η Δηλούσα



ΚΟΛΑΝΤΗΡΗ ΕΛΠΙΔΑ

Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

Πνευματική ιδιοκτησία © 2023 Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

Όλα τα δικαιώματα διατηρούνται

Copyright © 2023 University of West Attica

All rights reserved



# ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Νεότερες εξελίξεις στην αντιμετώπιση αισθητικών προβλημάτων που προκαλούνται από την υπερβολική έκθεση του δέρματος στο blue light

Κόλντηρη Ελπίδα

Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 2023

Το μπλε φως, με μήκη κύματος από 400 nm έως 500 nm αποτελεί ένα σημαντικό μέρος του φάσματος της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας του ήλιου, το οποίο είναι παρόν στην καθημερινότητα του ανθρώπου, ειδικότερα στη σύγχρονη εποχή λόγω της αυξημένης χρήσης των ηλεκτρονικών συσκευών μέσω των οθονών τους. Η εγγύτητα του μπλε φωτός με τη φασματική περιοχή της υπεριώδους ακτινοβολίας, το καθιστά εξίσου επιζήμιο όσον αφορά τα βιολογικά μακρομόρια. Το μπλε φως, μέσω των χρωμοφώρων που υπάρχουν στους ιστούς του δέρματος φαίνεται πως συμβάλλει στην ανάπτυξη οξειδωτικού στρες, στη βλάβη του DNA, στη φωτογήρανση και στην μελάγχρωση. Οι χρόνοι χαμηλής ενέργειας και χαμηλών εκθέσεων σε μπλε φως μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη ορισμένων δερματικών παθήσεων όπως η ψωρίαση, το έκζεμα και η ατοπική δερματίτιδα, ενώ μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η παρατεταμένη έκθεση σε υψηλής ενέργειας μπλε φωτός μπορεί να αυξήσει το μέγεθος της βλάβης του DNA, τον κυτταρικό θάνατο, τη βλάβη του δερματικού φραγμού και των ινοβλαστών, την υπερμελάγχρωση και την φωτογήρανση. Επομένως, στον τομέα της αισθητικής και κοσμητολογίας έχει σημασία η μελέτη των προβλημάτων που προκαλούνται από την έκθεση στο φάσμα της μπλε ακτινοβολίας. Βελτιωμένα φίλτρα προστασίας, εκχυλίσματα φυτικών προϊόντων, ποικιλία αντιοξειδωτικών και φυσικών συστατικών από φυτά και φύκη προστίθενται στα καλλυντικά προϊόντα και συνθέτουν καινοτόμα σκευάσματα ως μέρος μιας ολοκληρωμένης στρατηγικής φωτοπροστασίας. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν αναπτυχθεί στρατηγικές αντιγήρανσης που περιλαμβάνουν ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες, με αξιολογημένη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα με μειωμένο χρόνο αποθεραπείας. Μια συνδυαστική προσέγγιση αυτών των θεραπειών μπορεί να προσφέρει βέλτιστα αποτελέσματα στην αποκατάσταση των δερματικών βλαβών που προκαλούνται από την υπεριώδη και ορατή ακτινοβολία και κατά συνέπεια στην συνολική βελτίωση της εμφάνισης του φωτογηρασμένου δέρματος. Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας πραγματοποιήθηκαν αναζητήσεις, στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus. Η διπλωματική εργασία υλοποιήθηκε με την χρήση εμπεριστατωμένων μελετών και βιβλιογραφικών αναφορών με σκοπό την παρουσίαση των νεότερων εξελίξεων σχετικά με τον σχεδιασμό κατάλληλων καινοτόμων καλλυντικών προϊόντων και την εφαρμογή πρωτοκόλλων θεραπειών, οι οποίες προστατεύουν και αποκαθιστούν τις επιβλαβείς επιπτώσεις στο δέρμα, που προκαλούνται από την υπερβολική έκθεση στο μπλε φως.

Λέξεις κλειδιά: blue light, blue light protection, skin protection, antioxidants, photoprotection, anti-aging strategies, skin photaging



# ABSTRACT

Newer developments in the treatment of aesthetic problems caused by excessive exposure of the skin to blue light

Koldiri Elpida

Department of Biomedical Sciences

University of West Attica, 2023

Blue light, with wavelengths from 400 nm to 500 nm, is an integral part of the sun's electromagnetic radiation spectrum, which is present in daily human life, especially in the modern era due to the increased use of electronic devices through their screens. Blue light's proximity to the UV spectral region damages biological macromolecules equally. Blue light, through the chromophores in skin tissues, appears to contribute to the development of oxidative stress, DNA damage, photoaging and pigmentation. Low-energy, low-exposure times to blue light can help prevent certain skin conditions such as psoriasis, eczema, and atopic dermatitis. At the same time, studies have revealed that prolonged exposure to high-energy blue light can increase the extent of skin damage. DNA, cell death, skin barrier and fibroblast damage, hyperpigmentation and photoaging. Therefore, in aesthetics and cosmetology, studying the problems caused by exposure to the spectrum of blue radiation is essential. Improved protection filters, extracts of plant products, a variety of antioxidants and natural ingredients from plants and algae are added to cosmetic products and compose innovative formulations as part of a comprehensive photoprotection strategy. In recent decades, antiaging strategies have been developed, including minimally invasive treatments with excellent safety and efficacy and reduced recovery time. In addition, a combined approach of these treatments can provide optimal results in repairing the skin damage caused by UV and visible radiation and consequently improve the appearance of photoaged skin. In the context of this thesis, searches were carried out in the PubMed and Scopus databases. The thesis was implemented using in-depth studies and bibliographic references to present the latest developments regarding the design of appropriate innovative cosmetic products and the application of treatment protocols that protect and restore the harmful effects on the skin caused by excessive exposure to blue light.

**Key words:** blue light, blue light protection, skin protection, antioxidants, photoprotection, anti-aging strategies, skin photaging

## Αφιέρωση

Η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αφιερωμένη στον σύζυγο μου Νίκο για την ώθηση και την πίστη του σε εμένα, στον γιο μου Σπύρο για την υπομονή και την κατανόηση του, και στον πατέρα μου Ηλία για την βοήθεια και την στήριξη του.

Με την αγάπη τους και την πολύτιμη στήριξη τους κατάφερα να ολοκληρώσω την μεταπτυχιακή μου εκπαίδευση.





## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κα Βασιλική Κεφαλά για την ευκαιρία που μου έδωσε να μελετήσω εις βάθος ένα εξαιρετικά ενδιαφέρον θέμα, καθώς και για την στήριξη και την πολύτιμη καθοδήγηση της.



# Βιβλιογραφικό CV

ΚΟΛΑΝΤΗΡΗ ΕΛΠΙΔΑ

Μεταπτυχιακός Τίτλος Σπουδών

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

Τίτλος:	Νεότερες εξελίξεις στην αντιμετώπιση αισθητικών προβλημάτων που προκαλούνται από την υπερβολική έκθεση του δέρματος στο blue light
Επιστημονικό Πεδίο:	Σχολή Επαγγελματών Υγείας και Πρόνοιας, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Αισθητική και Κοσμητολογία
Βιογραφικά Στοιχεία:	Ιδιοκτήτρια Εργαστηρίου Αισθητικής από το 2010
Εκπαίδευση: (προηγούμενα πτυχία ή διπλώματα)	Πτυχίο Τμήματος Αισθητικής και Κοσμητολογίας του ΤΕΙ Αθήνας (2010).

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 Μάρτιο του 2023.

ΕΓΚΡΙΣΗ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΟΣ: **Κεφαλά Βασιλική**

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

<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	vi
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
Αφιέρωση.....	viii
Ευχαριστίες.....	ix
Βιβλιογραφικό CV.....	x
Κατάλογος πινάκων.....	xiv
Κατάλογος εικόνων.....	xv
Συντμήσεις, ακρωνύμια, σύμβολα και ορισμοί.....	xvi
1.Εισαγωγή και Σκοπός της Εργασίας.....	1
2. Βιβλιογραφική ανασκόπηση.....	3
<b>2.1. ΤΟ ΗΛΙΑΚΟ ΦΩΣ</b> .....	<b>3</b>
2.1.1 Το ορατό φως (visible light).....	4
2.1.2 Πηγές ορατού φωτός .....	4
2.1.3 Μπλε φως – Πηγές μπλε φωτός.....	5
<b>2.2 ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ</b> .....	<b>8</b>
<b>ΤΟ ΗΛΕΚΤΡΟΜΑΓΝΗΤΙΚΟ ΦΑΣΜΑ ΚΑΙ ΟΙ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ</b> .....	<b>8</b>
2.3.1 UVA (320 nm – 380 nm).....	8
2.3.2 UVB (280 nm – 320 nm).....	9
2.3.3. Θετικές επιδράσεις .....	9
2.3.4. Αρνητικές επιδράσεις .....	10
<b>2.4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΕΡΙΩΔΗ</b> <b>ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ</b> .....	<b>12</b>
<b>2.5. ΜΕΓΑΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ ΜΗΤΡΑΣ MMPs – ΦΩΤΟΓΗΡΑΝΣΗ –</b> <b>ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕΛΑΓΧΡΩΣΗΣ</b> .....	<b>14</b>
2.5.1. Μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας MMPs.....	14
2.5.2. Φωτογήρανση .....	14
2.5.3. Διαδικασία μελάγχρωσης .....	15
<b>2.6. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΟΡΑΤΟ ΦΑΣΜΑ</b> .....	<b>17</b>
<b>2.7. ΟΡΑΤΟ ΦΑΣΜΑ</b> .....	<b>19</b>
2.7.1. Ιώδες φως – Violet Light (400 nm – 450 nm).....	19
2.7.2. Μπλε φως – Blue Light (450 nm – 490 nm) .....	19
2.7.3. Πράσινο φως – Green light (490nm-560nm) .....	19
2.7.4. Κίτρινο/Πορτοκαλί – Yellow/Orange light (560 nm - 630 nm).....	20
2.7.5. Κόκκινο φως – Red light (630 nm -700 nm).....	20
2.7.6 Υπέρυθρο φως – Near infrared light (700 nm -3000 nm) .....	20

<b>2.8. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ - ΧΡΩΜΟΦΟΡΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ.....</b>	<b>23</b>
<b>2.9. ΒΑΘΟΣ ΔΙΕΙΣΔΥΣΗΣ ΟΡΑΤΟΥ ΦΩΤΟΣ.....</b>	<b>25</b>
<b>2.10. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΥΠΕΡΙΩΔΟΥΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΚΑΙ ΟΡΑΤΟΥ .....</b>	<b>26</b>
<b>2.11. ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΑΜΥΝΑΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ.....</b>	<b>27</b>
<b>2.12. ΘΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ BLUE LIGHT.....</b>	<b>28</b>
<b>2.13. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ BLUE LIGHT .....</b>	<b>29</b>
2.13.1. Φωτοθεραπεία .....	29
2.13.2. Φωτοαναζωογόνηση.....	30
2.13.3. Ψωρίαση .....	30
2.13.4. Έκζεμα και Ατοπική Δερματίτιδα .....	30
2.13.5. Ακμή.....	31
2.13.6. Φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) .....	31
<b>2.14. ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ BLUE LIGHT .....</b>	<b>32</b>
2.14.1. Κίνδυνοι για τα μάτια και το βλεννογόνο του στόματος.....	33
2.14.2. Επίδραση στο δέρμα- Επιπτώσεις .....	33
2.14.2.1. Παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) .....	33
2.14.2.2. Βλάβες στο κυτταρικό DNA .....	33
2.14.2.3. Φωτογήρανση .....	34
2.14.2.4. Οξειδωτικό στρες και υπερμελάγχρωση .....	34
2.14.2.5. Επίδραση στους ινοβλάστες .....	35
2.14.2.6. Επίδραση στον επιδερμικό φραγμό .....	36
2.14.2.7. Επίδραση στα αντιοξειδωτικά .....	36
2.14.2.8. Επίδραση στο κολλαγόνο .....	36
2.14.2.9. Αλλαγές στη μελάγχρωση .....	37
2.14.2.10. Αλλαγές στον κερκάδιο ρυθμό και καθυστέρηση στην αποκατάσταση βλαβών .....	37
2.14.2.11. Επίδραση στο ενδοπλασματικό δίκτυο και αυτοφαγία .....	38
2.14.2.12. Επίδραση στη δομή και στην ελαστικότητα του δέρματος.....	38
<b>2.15. ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟ BLUE LIGHT.....</b>	<b>39</b>
2.15.1. Φίλτρα προστασίας.....	39
2.15.2. Εκχυλίσματα.....	47
2.15.3. Αντιοξειδωτικά.....	52
2.15.4. Φυσικά συστατικά .....	58
2.15.5. Φόρμουλες Φωτοπροστασίας - Αντιγήρανσης.....	64
<b>2.16. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ.....</b>	<b>68</b>
2.16.1. Μεσοθεραπεία .....	68
2.16.2. Τεχνολογία Ραδιοσυχνοτήτων RF (Radiofrequency).....	70
2.16.3. Lasers.....	75
2.16.4. Έντονο Παλμικό Φως (IPL) .....	82

2.16.5. Έντονος εστιασμένος υπέρηχος (Intense Focused Ultrasound, IFU).....	83
2.16.6. Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs).....	85
2.16.7. Platelet-Rich Plasma (PRP) .....	87
2.16.8. Στρατηγικές αντιγήρανσης .....	88
3. Συμπεράσματα .....	90
4. Βιβλιογραφία .....	98

## Κατάλογος πινάκων

Πίνακας 2.1 Οι βλαβερές και ευεργετικές επιδράσεις από κάθε μήκος κύματος ηλιακού φωτός (13) <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/19768354.2020.1808528>

Πίνακας 2.2 Τιμές ποσοστιαίας εξασθένησης για επιλεγμένα μήκη κύματος HEV (23) <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jocd.13803>

Πίνακας 2.3 Δύο τύποι λέιζερ με διαφορετικά μήκη κύματος που χρησιμοποιούνται για την αναζωογόνηση του δέρματος (238) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118506/>

Πίνακας 2.4 Τα χαρακτηριστικά των 3 τύπων λέιζερ που χρησιμοποιούνται για την αναζωογόνηση του δέρματος: Er:YAG, Er:DYSGG, PPTP και Nd:YAG (238) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118506/>

Πίνακας 2.5 Αντιγηραντικές προσεγγίσεις (259) <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/derm.22804>

## Κατάλογος εικόνων

Εικ. 2.1 Φάσμα ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. RNS, Είδη δραστικού αζώτου; ROS, αντιδραστικά είδη οξυγόνου. (73)

<https://www.scielo.br/j/clin/a/xKDDLTrgYNkvvgDvTCy8cLm/?format=pdf&lang=en>

Εικ. 2.2 Ηλιακή ακτινοβολία που φτάνει στην επιφάνεια της Γης, διείσδυση στο δέρμα και βιολογικές επιδράσεις. (Α) Κατά προσέγγιση ποσοστό (%) της συνολικής ηλιακής ακτινοβολίας που φτάνει στην επιφάνεια της Γης για διαφορετικές περιοχές μήκους κύματος. (Β) Διείσδυση στο δέρμα των UVB και UVA. Η λιγότερο ενεργητική ακτινοβολία UVA έχει βαθύτερη διείσδυση από την UVB. Αναφέρονται επίσης οι κύριες κυτταρικές συνέπειες. (7)

<https://www.mdpi.com/1420-3049/25/7/1537>

Εικ. 2.3 Βιολογικές επιδράσεις και εφαρμογές της υπεριώδους ακτινοβολίας, του ορατού φωτός και της υπέρυθρης ακτινοβολίας (117)

<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/5/2437>

Εικ. 2.4 Κλινικά αποτελέσματα σε άτομα με ακμή μετά από εκθέσεις για 6 εβδομάδες σε LED 415 nm και 470 nm. Περιστατικό 1ο: γυναίκα 32 ετών. Περιστατικό 2ο: γυναίκα 25 ετών. (a, e) Πριν από την έκθεση LED. (b, f) Στο τέλος της θεραπείας LED 6 εβδομάδων. (c, g) 2 μήνες μετά το τέλος της έκθεσης LED. (d, h) 4 μήνες μετά το τέλος της έκθεσης LED.

(10) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1011134420304760>

Εικ.2.5 Εξασθένηση μήκους κύματος τριών οξειδίων σιδήρου. Και τα τρία οξείδια σιδήρου παρείχαν προστασία από το φως HEV με τη μεγαλύτερη εξασθένηση να εμφανίζεται στα μικρότερα μήκη κύματος. (181)

[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jocd.13007?mc\\_cid=42142ba733&mc\\_eid=2da13ae2fa](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jocd.13007?mc_cid=42142ba733&mc_eid=2da13ae2fa)

Εικ. 2.6 Κλινικά αποτελέσματα της συνδυαστικής θεραπείας. Το πρόσωπο του ασθενούς πριν και 1 μήνα μετά την τρίτη συνεδρία συνδυασμένης θεραπείας. Ρυθμίσεις θεραπείας για IPL: φίλτρο 560 nm, ροή 13 J/cm<sup>2</sup>, 3 παλμοί, διάρκεια παλμού 3 και καθυστέρηση παλμού 20 ms. Ρυθμίσεις θεραπείας για θεραπεία NAFL: Ενέργεια 30 mJ και Πυκνότητα 300 κηλίδες/cm<sup>2</sup>. (244) <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/lsm.23007>



## Συντμήσεις, ακρωνύμια, σύμβολα και ορισμοί

AMPs	Antimicrobial Peptides
CAT	Catalase
CFL	Compact Fluorescent Lamp
COS	Chitosan Oligosaccharide
COX-2	Cyclooxygenase 2
CPD	Cyclobutane Pyrimidine Dimers
CPs	Carbonylated Proteins
DMA	Dynamic Muscle Activation
DNA	Deoxyribonucleic acid
DT	Delayed Tanning
EAE	Ethyl Ascorbyl Ether
ECM	Extracellular Matrix
FES	Fritzpatrick Elastosis Scale
GHK	Glycyl-L-Histidyl-L-Lysine
GPx	Glutathione Peroxidase
HEV	High Energy Visible light
IFU	Intense Focused Ultrasound
iNOS	Induced Nitric Oxide Synthase
IPD	Immediate Pigment Darkening
IPL	Intensive Pulse Light
LAA	L-Ascorbic Acid
LED	Light Emitting Diode
LicA	Licochalcone A
LLLT	Low Level Laser Therapy
MDNC	Marine Derived Natural Compounds
MMPs	Matrix Metalloproteinases
MSCs	Mesenchymal Stem Cells
MTS	Microneedling Therapy System
NAFL	Non Ablative Fractional Laser
NC	Night Cream
NIR	Near Infrared
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2 related factor 2
OPN	Opsins
PBM	Photobiomodulation
PDRN	Polydeoxyribonucleotide
PDT	Photodynamic Therapy
PPD	Persistent Pigment Darkening
PRP	Platelet Rich Plasma
RF	Radio Frequency
RNS	Reactive Nitrogen Species

ROS	Reactive Oxygen Species
SCCS	Scientific Committee on Consumer Safety
SOD	Superoxide Dismutase
TiO <sub>2</sub>	Titanium Dioxide
TNF- $\alpha$	Tumor Necrosis Factor alpha
Vis	Visible light
YIO	Yellow Iron Oxide
UVR	Ultraviolet Radiation
$\alpha$ -MSH	$\alpha$ -Melanocyte Stimulating Hormone

# 1.Εισαγωγή και Σκοπός της Εργασίας

Σε καθημερινή βάση, το δέρμα εκτίθεται σε πολλούς περιβαλλοντικούς στρεσογόνους παράγοντες και προσβολές. (1) Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι σε εσωτερικούς και εξωτερικούς χώρους τροποποιούν το περιβάλλον και αντιπροσωπεύουν μια αυξανόμενη απειλή για την ανθρώπινη υγεία παγκοσμίως. Το δέρμα είναι ένας από τους κύριους στόχους των ρύπων, οι οποίοι φτάνουν στα επιφανειακά αλλά και βαθύτερα στρώματα του δέρματος με διαδερμικές και συστηματικές οδούς. (2)

Η ηλιακή ακτινοβολία και ιδιαίτερα η υπεριώδης ακτινοβολία (UV), θεωρείται η κύρια αιτία γήρανσης του δέρματος, φαινόμενο γνωστό ως φωτογήρανση. (3,4) Ο ήλιος είναι η πιο σημαντική πηγή υπεριώδους, ορατής και υπέρυθρης ακτινοβολίας. (5) Η ηλιακή ακτινοβολία που φτάνει στην επιφάνεια της Γης περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, συμπεριλαμβανομένου του υπεριώδους φωτός. (3,4) Ωστόσο και το μπλε φως αποτελεί μια μορφή ακτινοβολίας που παρά το γεγονός ότι ανήκει στο ορατό φάσμα προκαλεί μια σειρά από βλάβες στο δέρμα, ειδικότερα σε μια εποχή όπου η έκθεση σε ηλεκτρονικές συσκευές που το παράγουν είναι καθημερινή και πολύωρη.

Ο σκοπός της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας είναι η μελέτη που αφορά τις νεότερες εξελίξεις δραστικών συστατικών και πρωτοκόλλων θεραπειών που σχετίζονται με την προστασία και την αποκατάσταση των επιβλαβών επιπτώσεων από το μπλε φως. Διατυπώνονται πρόσφατα δεδομένα της επιστημονικής βιβλιογραφίας όσον αφορά τις πηγές έκθεσης της μπλε ακτινοβολίας και μελετάται η επίδραση της στην υγεία και στη λειτουργικότητα του δέρματος. Περιγράφονται οι υποκείμενοι μηχανισμοί που συνεπάγονται τις παρατηρούμενες βιολογικές μεταβολές του δέρματος, όπως τα σημάδια γήρανσης της επιδερμίδας. Τέλος, αναλύονται ενθαρρυντικά αποτελέσματα μελετών από εξελιγμένες καλλυντικές συνθέσεις που συμπεριλαμβάνουν νέα αντιηλιακά φίλτρα, φυσικά αντιοξειδωτικά, φυτικά εκχυλίσματα, βότανα, βιταμίνες και πεπτίδια αλλά και από καινοτόμα πρωτόκολλα θεραπειών που αποδεικνύονται αποτελεσματικά και ασφαλή όσον αφορά την φωτοπροστασία, την επιδιόρθωση και την συνολική αναζωογόνηση του δέρματος .

Στα πρώτα κεφάλαια της εργασίας γίνεται αναφορά στις υποκατηγορίες της ηλιακής ακτινοβολίας και στη συνέχεια παρουσιάζονται οι κοινές πηγές ορατού φωτός και πιο συγκεκριμένα του μπλε φωτός στη σύγχρονη εποχή. Ακολουθεί η επισήμανση των ευεργετικών επιδράσεων της υπεριώδους ακτινοβολίας αλλά και οι δυσάρεστες επιπτώσεις της έκθεσης σε αυτήν λόγω των μοριακών μεταβολών που επάγει στα κύτταρα.

Έπειτα αναλύεται ο ρόλος των μεταλλοπρωτεασών της μήτρας, η έννοια της φωτογήρανσης και η διαδικασία της μελάγχρωσης προκειμένου να γίνουν περισσότερο κατανοητές οι μεταβολές στο δέρμα. Στις επόμενες ενότητες αναφέρονται οι γνωστές βιολογικές επιδράσεις των επιμέρους χρωμάτων της ορατής ακτινοβολίας και η μελέτη επικεντρώνεται στο μπλε φως, το μηχανισμό δράσης, το βάθος διείσδυσης στο δέρμα και τις ομοιότητες και διαφορές του με την υπεριώδη ακτινοβολία.

Ακολούθως, αναλύονται μερικές από τις θεραπευτικές δράσεις του μπλε φωτός είτε αφορά παθήσεις του δέρματος είτε αλλά νοσήματα όπως ο καρκίνος. Επίσης παρουσιάζονται οι βλάβες από το μπλε φως, που όπως φαίνεται επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό την υγεία του δέρματος και των οφθαλμών.

Στο κυρίως μέρος της εργασίας παρουσιάζονται οι νεότερες εξελίξεις στην προστασία του δέρματος και στην αντιμετώπιση των αισθητικών προβλημάτων. Σε αυτές περιλαμβάνονται η ανάπτυξη σύγχρονων και αποτελεσματικότερων φίλτρων προστασίας, η αξιοποίηση βοτανικών εκχυλισμάτων, αντιοξειδωτικών και φυσικών συστατικών. Τέλος, επισημαίνονται μερικά γνωστά και υπό εφαρμογή πρωτόκολλα θεραπειών με σύγχρονες συσκευές που έχουν ελάχιστες παρενέργειες και μειωμένο χρόνο αποκατάστασης για την αναζωογόνηση του δέρματος και της συνολικής βελτίωσης του.

## 2. Βιβλιογραφική ανασκόπηση

### 2.1. ΤΟ ΗΛΙΑΚΟ ΦΩΣ

Το ηλιακό φως αποτελείται από περίπου 3%-7% υπεριώδη ακτινοβολία (UV) (290 nm - 400 nm), 44% ορατό φως (400 nm -780 nm) και 53% υπέρυθρη ακτινοβολία (700 nm -1440 nm). (6)

Η ηλιακή ακτινοβολία προκαλεί μια σειρά από ευεργετικά αποτελέσματα στη ζωή. Εκτός από τον ουσιαστικό της ρόλο στη φωτοσύνθεση στα φυτά και στα μικροβιακά φύκια, η ακτινοβολία του ορατού φωτός Vis (Visible Light) είναι απαραίτητη για την αίσθηση της όρασης αλλά και για τη ρύθμιση των κιρκάδιων ρυθμών. (7)

Η υπεριώδης ακτινοβολία υποδιαιρείται σε τρεις περιοχές (UVA, UVB και UVC). Η UVA περιλαμβάνει τα μεγαλύτερα μήκη κύματος (320 nm – 380 nm), επικαλύπτοντας εν μέρει το ορατό φως, ενώ τα μήκη κύματος UVB βρίσκονται στο μεσαίο διάστημα (280 nm – 320 nm) και η UVC περιλαμβάνει τα μικρότερα μήκη κύματος (180 nm – 280 nm) με την υψηλότερη ενέργεια. (6)

Οι ακτίνες UVC δεν διεισδύουν μέσα από τη στρατόσφαιρα, καθώς το στρώμα του όζοντος λειτουργεί ως αποτελεσματικό φίλτρο για να αποτρέψει τις πολύ επιβλαβείς επιπτώσεις μιας τέτοιας ακτινοβολίας. (7)

### 2.1.1 Το ορατό φως (visible light)

Το ορατό φως (VIS), με μήκος κύματος 400 nm -700 nm, (8,9) αποτελείται από τα χρώματα του ουράνιου τόξου και αντιπροσωπεύει περίπου το 50% της ηλιακής ενέργειας που φτάνει στην επιφάνεια της γης στο επίπεδο της θάλασσας (10) και είναι αντιληπτή από το ανθρώπινο μάτι. (11) Σε κάθε μέρος των μηκών κύματος που γίνεται αντιληπτό αποδίδεται ένα χρώμα αναφοράς. (12)

< 400	Υπεριώδεις UV
380 nm–449 nm	Μωβ (12)
449 nm–466 nm	Μωβ – Μπλε (12)
466 nm–478 nm	Μπλε – Βιολετί (12)
478 nm–483 nm	Μπλε (12)
483 nm–490 nm	Μπλε – Πράσινο (12)
490 nm–510 nm	Πράσινο – Μπλε (12)
490 nm – 560 nm	Πράσινο (13)
560 nm – 630 nm	Κίτρινο – Πορτοκαλί (13)
630 nm – 700 nm	Κόκκινο (13)
700 nm – 3000 nm	Υπέρυθρο NIR (Near Infrared) (13)

### 2.1.2 Πηγές ορατού φωτός

Η κύρια φυσική πηγή ορατού φωτός είναι το ηλιακό φως (6,14) και οι τεχνητές πηγές που περιλαμβάνουν τα λείζερ, τα φώτα LED (Δίοδος εκπομπής φωτός), τα κινητά τηλέφωνα, οι οθόνες τηλεοράσεων και υπολογιστών, τα σύγχρονα έξυπνα ρολόγια (smart watches) (15) και οι λαμπτήρες φθορισμού που έχουν όλο το εύρος ενός ορατού φωτός. (15)

### 2.1.3 Μπλε φως – Πηγές μπλε φωτός

Υπάρχουν δύο κύριες πηγές μπλε φωτός: ο ήλιος (το μπλε φως είναι και ο λόγος που φαίνεται ο ουρανός μπλε) και όλες οι ψηφιακές οθόνες των ηλεκτρονικών συσκευών. (16)

Πολλές από τις κοινές ψηφιακές συσκευές που χρησιμοποιούνται, εκπέμπουν στο μπλε φως (400 nm - 480 nm) από την οπίσθια φωτιζόμενη οθόνη τους με δίοδο εκπομπής φωτός (LED) (17) προκειμένου να βελτιώσουν τη φωτεινότητα και τη διαύγεια της οθόνης. (17) Δεδομένου ότι το φάσμα μήκους κύματος του μπλε φωτός είναι κοντά του φάσματος UVA, υπήρξε σημαντικό ενδιαφέρον μεταξύ των ερευνητών να μελετήσουν την επίδρασή του στο δέρμα. (18)

Εξειδικευμένες ιατρικές συσκευές εκπέμπουν στο μπλε φως, συμπεριλαμβανομένων των θερμοκοιτίδων για τη θεραπεία του ίκτερου. (19)

Επιπροσθέτως, τα φώτα LED υπάρχουν και σε αμέτρητες συσκευές με άμεση και έμμεση δερματική έκθεση, όπως αυτές που χρησιμοποιούνται για ιατρικές ενδείξεις, λαμπτήρες για το φωτισμό εσωτερικού και εξωτερικού χώρου, καθώς και οι λαμπτήρες που χρησιμοποιούνται σε κέντρα περιποίησης άκρων. (14, 20-22)

Οι τηλεοράσεις και οι οθόνες υπολογιστών έχουν μέγιστη εκπομπή στην περιοχή 400 nm - 490 nm (23) και τα tablets μαζί με τα smartphone στα 452 nm – 456 nm (24).

Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο ότι το τεχνητό μπλε φως από συσκευές είναι τουλάχιστον δύο έως τρεις τάξεις μεγέθους μικρότερο από το φυσικό μπλε φως και ότι οι βιολογικές επιδράσεις τους στο δέρμα εξακολουθούν να είναι ελάχιστα κατανοητές σε πραγματικές συνθήκες ζωής. (25)

Το μπλε τμήμα του ηλιακού φάσματος έχει περίπου ακτινοβολία 8 mW/cm<sup>2</sup>, ενώ η αναλογία μεταξύ της ακτινοβολίας των ψηφιακών οθονών και της ακτινοβολίας του ηλιακού φάσματος υπολογίζεται ότι είναι κάτω από 1/200. (26)

Η σχετική ένταση του μπλε φωτός (420 nm - 490 nm) από οθόνες υπολογιστών, τηλεοράσεις και κινητά τηλέφωνα είναι 99 έως 1000 φορές μικρότερη από αυτή του ηλιακού φωτός. Σε μια ελεγχόμενη μελέτη, οι Duteil et al (27) έδειξαν ότι σε απόσταση 20 cm από τις βλάβες του μελάσματος, η μεγιστοποιημένη χρήση οθόνης υπολογιστή υψηλής έντασης για 8 ώρες την ημέρα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 5 ημερών δεν επιδείνωσε τις βλάβες του μελάσματος.



Το φάσμα εκπομπής πολλών ψηφιακών συσκευών αναθεωρήθηκε από τον Rascalou , (26) και προσδιόρισε την ακτινοβολία μπλε φωτός τους να είναι  $36 \mu\text{W}/\text{cm}^2$ . Η ομάδα του Passeron (28) ανέφερε επίσης ότι η ακτινοβολία του μπλε φωτός από τις πιο ισχυρές οθόνες τηλεόρασης είναι  $30 \mu\text{W}/\text{cm}^2$  (28).

Από την μελέτη του Hong (24) υπολογίστηκε ότι η ημερήσια δόση έκθεσης σε μπλε φως ήταν  $38.790 \text{ J}/\text{cm}^2$  με βάση το ηλιακό φως που μετρήθηκε τον Μάρτιο του 2019 και  $58.643 \text{ J}/\text{cm}^2$  τον Αύγουστο του 2019. Εξαιρουμένου του ηλιακού φωτός, η δόση της έκθεσης στο μπλε φως υπολογίστηκε ως  $6.993 \text{ J}/\text{cm}^2$  σε εσωτερικούς χώρους. Πιο συγκεκριμένα, από τους λαμπτήρες φθορισμού υπολογίστηκε η δόση σε  $6.529 \text{ J}/\text{cm}^2/\text{ανά ημέρα}$ , από την οθόνη των υπολογιστών σε  $0.383 \text{ J}/\text{cm}^2$ , από τις τηλεοράσεις σε  $0.022 \text{ J}/\text{cm}^2$  από τα tablet σε  $0.031 \text{ J}/\text{cm}^2$  και από τα κινητά τηλέφωνα σε  $0.029 \text{ J}/\text{cm}^2$ .

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα άτομα εκτίθενται κυρίως στο μπλε φως τις ημέρες που περιλαμβάνουν υπαίθριες δραστηριότητες με πηγή έκθεσης το ηλιακό φως αλλά και κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων σε εσωτερικούς χώρους από την έκθεση σε τεχνητό μπλε φως από τους λαμπτήρες φθορισμού, τις οθόνες προσωπικών υπολογιστών, τα tablet, τα κινητά τηλέφωνα και τις τηλεοράσεις, εκτός από την ώρα που κοιμούνται. (24)

## 2.2 ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Σήμερα, η ανάγκη για μείωση της κατανάλωσης ενέργειας, έχει ως αποτέλεσμα τη σταδιακή κατάργηση του φωτισμού πυρακτώσεως, ο οποίος αντικαθίσταται από τις λεγόμενες συσκευές χαμηλής ενέργειας, όπως οι συμπαγείς λαμπτήρες φθορισμού (CFL) και οι δίοδοι εκπομπής φωτός (LED)(29) και σύμφωνα με τους ερευνητές (16) φαίνεται ότι το 90% της ζωής του ανθρώπου αφορά δραστηριότητα σε εσωτερικό περιβάλλον.

Η πρόσφατη αύξηση στη χρήση της σύγχρονης τεχνολογίας έχει οδηγήσει σε διάφορα είδη ηλεκτρικών συσκευών που εκπέμπουν ηλεκτρομαγνητικά πεδία τόσο στο οικιακό περιβάλλον όσο και στο χώρο εργασίας. (5). Σύμφωνα με τους ερευνητές (30) ο μέσος υπάλληλος γραφείου εκτίθεται σε  $1597 \text{ J}/\text{cm}^2$  σε περίπου 27 ημέρες,  $958 \text{ J}/\text{cm}^2$  σε περίπου 16 ημέρες και  $447 \text{ J}/\text{cm}^2$  σε περίπου 8 ημέρες. (24).

Πρόσφατες αναφορές σε όλο τον κόσμο δείχνουν μια ραγδαία αύξηση στη χρήση smartphone και γενικότερα των ηλεκτρονικών συσκευών κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. (18, 31) και σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, το 60% των ανθρώπων περνούν έως και 6 ώρες την ημέρα μπροστά σε μια ψηφιακή συσκευή. (17)

Οι άνθρωποι είναι απασχολημένοι περιηγούμενοι στο Διαδίκτυο, χρησιμοποιώντας μέσα κοινωνικής δικτύωσης, παρακολουθώντας τηλεπρογράμματα, παίζοντας διαδικτυακά παιχνίδια, συνομιλώντας με φίλους ή και οικογένεια κ.λ.π. Ως εκ τούτου, με την αυξημένη χρήση των ηλεκτρονικών συσκευών, οι άνθρωποι έχουν αυξημένη έκθεση στο μπλε φως, όπου ιδιαίτερα εκτεθειμένα είναι τα μάτια και το δέρμα του προσώπου. (23)

Αυτό το μπλε φως συνήθως καλύπτει φάσμα από 420 nm έως 490 nm, με μέγιστη εκπομπή μεταξύ 440 nm και 460 nm, ανάλογα με την πηγή (32).

Σύμφωνα με την μελέτη του Hong (24) από έρευνα έκθεσης στο μπλε φως σε κάθε περιβάλλον για εργαζόμενους ηλικίας 20–49 ετών, υπολογίστηκε ότι ο μέσος χρόνος χρήσης smartphone ανά ημέρα είναι 118,97 λεπτά, σε tablet 63,61 λεπτά, η παρακολούθηση τηλεόρασης σε 182,58 λεπτά, ο χρόνος έκθεσης σε φως φθορισμού σε 1046,34 λεπτά, ενώ τα σαββατοκύριακα ο μέσος χρόνος χρήσης υπολογιστή σε 579,6 λεπτά και η έκθεση στο ηλιακό φως σε 165,39 λεπτά.

Ο χρόνος λοιπόν που αφιερώνεται μπροστά σε ψηφιακές συσκευές αυξάνεται συνεχώς, γεννώντας τον όρο «screentime» Αυτό το φαινόμενο της σύγχρονης εποχής, ονομάζεται επίσης ψηφιακή ρύπανση και κλονίζει την έννοια της υγιούς γήρανσης καθώς αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε αυτόν τον τομέα, εντοπίζοντας ασθένειες που σχετίζονται με τις πόλεις. (32-35)

## **2.3 ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ. ΤΟ ΗΛΕΚΤΡΟΜΑΓΝΗΤΙΚΟ ΦΑΣΜΑ ΚΑΙ ΟΙ ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ**

Τα ενεργειακά κβάντα της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας ονομάζονται φωτόνια. Καθένα από αυτά τα φωτόνια έχουν μια συγκεκριμένη ενέργεια. (11) Το ανθρώπινο δέρμα είναι σε θέση να απορροφά την ενέργεια του φωτός με τρόπο παρόμοιο με τα φυτά και τον μηχανισμό φωτοσύνθεσής τους. (36) Τα φωτόνια απορροφώνται από συγκεκριμένους υποδοχείς των κυττάρων του δέρματος γνωστά ως μιτοχονδριακά χρωμοφόρα ή οψίνες. (36, 37)

### **2.3.1 UVA (320 nm – 380 nm)**

Η χρόνια ακτινοβολία UVA προκαλεί επιδερμική υπερπλασία καθώς μεταβάλλει το πάχος της κεράτινης στιβάδας (38) και προκαλεί επιζήμια αποτελέσματα, όπως βλάβη στο κυτταρικό DNA και παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS). (39, 40).

Η βλάβη του DNA που προκαλείται από την UVA συμβαίνει έμμεσα, μέσω της παραγωγής μελανίνης και των υποπροϊόντων της. Τα μήκη κύματος UVA2 μεταξύ 320-340 nm προκαλούν κατανομή κόκκων μελανίνης στα επιφανειακά στρώματα της επιδερμίδας, ενώ τα μήκη κύματος UVA1 μεταξύ 340-400 nm αυξάνουν την πυκνότητα μελανίνης στη βασική στιβάδα (41-43).

Είναι πιθανό ότι η UVA δρα μέσω ενός έμμεσου μηχανισμού που περιλαμβάνει την απορρόφηση φωτονίων από ενδογενείς φωτοευαίσθητοποιητές, οι οποίοι στη συνέχεια προκαλούν αντιδράσεις φωτο-οξειδωσης για την παραγωγή ROS.(44-46)

Η ακτινοβολία UVA διαχέεται σε βάθος 3 έως 4 mm στο δέρμα και καταστρέφει άμεσα τα κυτταρικά συστατικά, τα οποία μπορούν να συμβάλουν στη γήρανση και την καρκινογένεση του δέρματος. (47)

### **2.3.2 UVB (280 nm – 320 nm)**

Η UVB προκαλεί άμεση βλάβη στο κυτταρικό DNA μέσω της δημιουργίας διμερών θυμίνης (43, 48), η οποία οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση μελανίνης. (49) Επίσης, αλληλοεπιδρά με τα κύτταρα της επιδερμίδας, σε αντίθεση με την UVA η οποία φτάνει στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος (50) και επηρεάζοντας τα ανοσοκύτταρα της επιδερμίδας. (51)

Η ακτινοβολία UVB ενεργοποιεί προφλεγμονώδεις δείκτες όπως ο TNF-α, η IL-6, η επαγωγίμη συνθάση μονοξειδίου του αζώτου (iNOS) και το COX-2 (52) και ο Adhami (53) ανέφερε ότι αυτά τα προφλεγμονώδη και φλεγμονώδη μόρια, προκαλούν διάφορες παθοφυσιολογικές αλλαγές. (52, 53) επιδεινώνοντας τη βλάβη του δέρματος μέσω της αύξησης της παραγωγής ROS. (54)

### **2.3.3. Θετικές επιδράσεις**

Η υπεριώδης ακτινοβολία έχει επίσης ορισμένες σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις στο ανθρώπινο δέρμα, συμπεριλαμβανομένης της αντιβακτηριακής δράσης, της διέγερσης της επούλωσης των πληγών, της πρόληψης του ίκτερου και του σχηματισμού ενεργού βιταμίνης D. (55, 56, 57, 58)

Επιπλέον, μια χαμηλή δόση UVR (1,5 kJ/m<sup>2</sup>) έχει πιθανές κλινικές εφαρμογές για ασθενείς που χρειάζονται τοπική θεραπεία ανοσοκαταστολής, όπως στην υπερευαισθησία επαφής. (59)

Η UVB στα 311nm -312 nm μπορεί να λειτουργήσει ευεργετικά στις περιπτώσεις λεύκης και ψωρίασης, (60, 61) καθώς επίσης μια μεσαία δόση UVA1 (340 nm - 400 nm, 50 J/cm<sup>2</sup>) μπορεί να είναι αποτελεσματική στη βελτίωση της ατοπικής δερματίτιδας και στο σκληρόδερμα. (62, 63)

Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κατάλληλη έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία μπορεί να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά για τη θεραπεία ορισμένων δερματικών ασθενειών (13)

### 2.3.4. Αρνητικές επιδράσεις

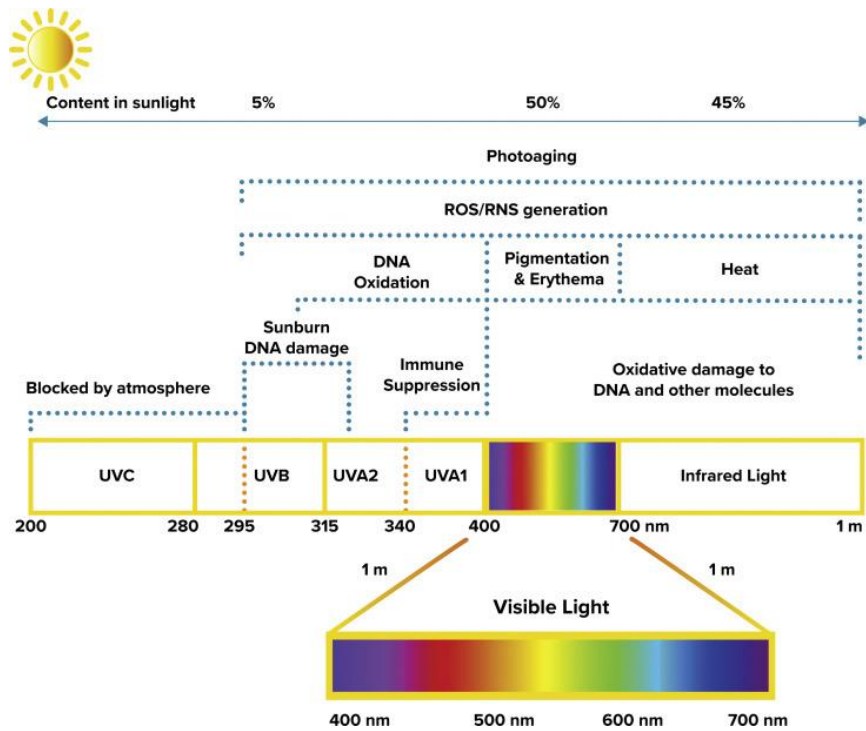
Ωστόσο, η μακροχρόνια έκθεση στις ακτίνες UV αποτελεί πιθανό κίνδυνο για δερματικές βλάβες, πρόωρη γήρανση του δέρματος, ρυτίδες, χαλάρωση, ηλιακά εγκαύματα, φλεγμονές ακόμη και μεταλλάξεις που οδηγούν στην δημιουργία διαφορετικών τύπων καρκίνου του δέρματος. (7)

Οι υψηλές δόσεις ενέργειας που μεταφέρονται από την υπεριώδη ακτινοβολία οδηγούν σε διαταραχές της κυτταρικής οξειδοαναγωγικής ισορροπίας και κατά συνέπεια οδηγούν σε οξειδωτικές τροποποιήσεις λιπιδίων, νουκλεϊκών οξέων και πρωτεϊνών, οι οποίες παρεμβαίνουν στον κυτταρικό μεταβολισμό προκαλώντας διαδικασίες φωτοαντίδρασης. (64)

Η τακτική και συχνά αναπόφευκτη έκθεση στην ηλιακή υπεριώδη ακτινοβολία (UV) την καθιστά έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που ευθύνονται για την καταστροφή του DNA στα ανθρώπινα κύτταρα. (65) Μελέτες έδειξαν επίσης ότι η έκθεση του δέρματος στην υπεριώδη ακτινοβολία οδηγεί σε βλάβη κολλαγόνου και αποικοδόμηση ελαστίνης. (47,66 - 68)

Το οξειδωτικό στρες παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία γήρανσης του δέρματος (69) και τα ROS που προκαλούνται διαδραματίζουν επίσης κρίσιμο ρόλο στη διέγερση της μελάγχρωσης. (70,71)

Μελέτες in-vitro έχουν δείξει ότι οι ακτίνες UVA επιδεικνύουν πιο ουσιαστική επίδραση από τις ακτίνες UVB στην καταστροφή του κολλαγόνου σε ακτινοβολία 330 nm. (72)



Εικ. 2.1 Φάσμα ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. RNS, Είδη δραστικού αζώτου; ROS, αντιδραστικά είδη οξυγόνου. (73)

<https://www.scielo.br/j/clin/a/xKDDLTrgYNkvggDvTCy8cLm/?format=pdf&lang=en>

## 2.4. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΕΡΙΩΔΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Τα φωτόνια UV ακτινοβολίας προκαλούν βλάβες στο δέρμα μέσω δύο διαφορετικών μηχανισμών: άμεσης απορρόφησης και φωτοευαισθητοποίησης.

Στον μηχανισμό άμεσης απορρόφησης, τα κυτταρικά χρωμοφόρα απορροφούν την υπεριώδη ακτινοβολία και μετατρέπουν την απορροφούμενη ενέργεια σε βιοχημικό σήμα, (74) πυροδοτώντας τις επόμενες βιολογικές αποκρίσεις. Τα κυτταρικά χρωμοφόρα που απορροφούν την ακτινοβολία UVB, είναι τα νουκλεϊκά οξέα, τα αμινοξέα (όπως η αστυρτοφάνη και η τυροσίνη), οι κινίνες, οι φλαβίνες, οι πορφυρίνες, και το ουροκανικό οξύ (UCA), ενώ το UCA από μόνο του απορροφά την ακτινοβολία UVA. (74)

Οι κύριες βλάβες που προκαλούνται από την UV είναι τα Διμερή κυκλοβουτάνης πυριμιδίνης (CPDs) και η 6-4 πυριμιδίνη πυριμιδόνης (6-4PP). Αυτά τα φωτοπροϊόντα μπλοκάρουν τη μεταγραφή του RNA που οδηγεί σε ενεργοποίηση του γονιδίου p53 το οποίο προκαλεί απόπτωση των ακτινοβολημένων κερατινοκυττάρων. (75)

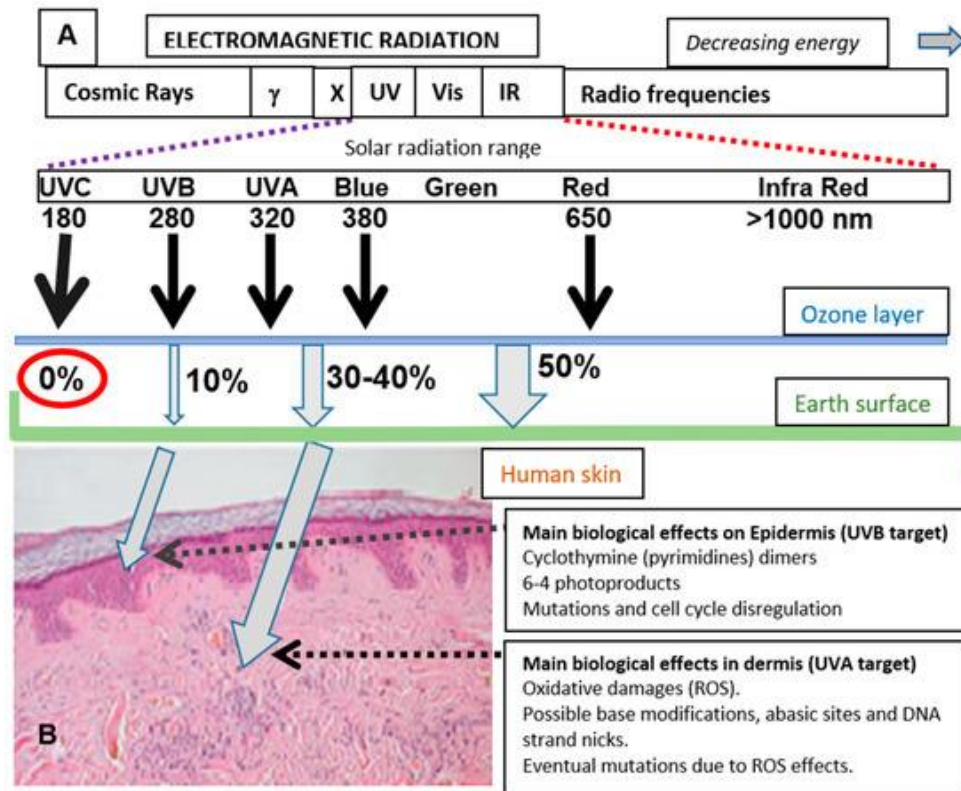
Ο δεύτερος μηχανισμός φωτοευαισθητοποίησης, από την άλλη πλευρά, είναι έμμεσος. Οι ενδογενείς ή και εξωγενείς ευαισθητοποιητές απορροφούν το φως της UV και δημιουργούν αντιδράσεις που οδηγούν σε σχηματισμό (ROS) και αντιδραστικών ειδών αζώτου (RNS), (13) οι οποίες μπορούν να φτάσουν στον πυρήνα προκαλώντας οξειδωτικές τροποποιήσεις του DNA και θραύσεις κλώνων. (7, 22, 76)

Τα κυρίαρχα ROS που παράγονται κατά την υπεριώδη ακτινοβολία είναι η ρίζα υδροξυλίου (hydroxyl radical), το ανιόν υπεροξειδίου (superoxide anion), η ρίζα υπεροξυλίου (peroxyl radical) και οι ενεργοί πρόδρομοί τους, δηλαδή το μονό οξυγόνο, το υπεροξείδιο του υδρογόνου και το όζον.

Τα κύρια RNS που παράγονται από την υπεριώδη ακτινοβολία είναι το μονοξειδίο του αζώτου και το διοξειδίο του αζώτου. (77, 78) Η παρουσία περίσσειας ελεύθερων ριζών οδηγεί σε απώλεια της κυτταρικής ακεραιότητας, λόγω τροποποίησης του DNA και μη φυσιολογικής έκφρασης των κυτταρικών γονιδίων. (79)



Ως απόκριση στη συσσώρευση ROS, τα κερατινοκύτταρα εκκρίνουν παράγοντες ενεργοποίησης μελανοκυττάρων προκαλώντας μελάγχρωση. (70)



Εικ. 2.2 Ηλιακή ακτινοβολία που φτάνει στην επιφάνεια της Γης, διείσδυση στο δέρμα και βιολογικές επιδράσεις. (A) Κατά προσέγγιση ποσοστό (%) της συνολικής ηλιακής ακτινοβολίας που φτάνει στην επιφάνεια της Γης για διαφορετικές περιοχές μήκους κύματος. (B) Διείσδυση στο δέρμα των UVB και UVA. Η λιγότερο ενεργητική ακτινοβολία UVA έχει βαθύτερη διείσδυση από την UVB. Αναφέρονται επίσης οι κύριες κυτταρικές συνέπειες. (7) <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/7/1537>

Συμπερασματικά, μετά την έκθεση σε UVA και UVB, η ενδοκυτταρική παραγωγή ROS και φλεγμονωδών μεσολαβητών ενισχύεται υπερβολικά προκαλώντας οξειδωτικό στρες καθώς και ανισορροπία στο αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα. Αυτές οι αλλαγές διεγείρουν τις δομικές και λειτουργικές αλλαγές όπως η αποδόμηση των πρωτεϊνών της εξωκυτταρικής μήτρας (ECM) και η ανοδική ρύθμιση των MMPs, προάγοντας έτσι τη φωτογήρανση του δέρματος, (80) το σχηματισμό ηλιακών εγκαυμάτων, (81) την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων (82,83) και την μελανογένεση. (84,85,86,87)

Η έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία βλάπτει και άλλα κρίσιμα μακρομόρια όπως πρωτεΐνες και λιπίδια στο δέρμα. (88) Είναι επίσης υπεύθυνη για την πρόκληση φωτοτοξικών αντιδράσεων που σχετίζονται με ορισμένα φαρμακευτικά σκευάσματα. (89)

## **2.5. ΜΕΓΑΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ ΜΗΤΡΑΣ MMPs – ΦΩΤΟΓΗΡΑΝΣΗ – ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΜΕΛΑΓΧΡΩΣΗΣ**

### **2.5.1. Μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας MMPs**

Οι MMPs, είναι μια ομάδα ενδοπεπτιδασών που εξαρτώνται από ψευδάργυρο και ασβέστιο, και εμπλέκονται στην αποικοδόμηση των συστατικών της εξωκυτταρικής μήτρας (extracellular matrix ECM), συμπεριλαμβανομένου του κολλαγόνου, της ελαστίνης και της φιμριλίνης-1. (90) Οι αυξημένες MMPs και η μειωμένη παραγωγή κολλαγόνου έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια της περιεκτικότητας σε κολλαγόνο στο δέρμα, προκαλώντας τελικά το σχηματισμό ρυτίδων. Οι MMPs ενεργοποιούνται από υπερβολικό οξειδωτικό στρες μαζί με φλεγμονώδεις αποκρίσεις. (91,92)

Η MMP-1 είναι γνωστό ότι αποικοδομεί το κολλαγόνο τύπου I και τύπου III και οδηγεί σε πλήρη καταστροφή του κολλαγόνου. (90)

Η MMP-2 αποικοδομεί το κολλαγόνο τύπου I και τύπου IV. (93)

Η MMP-3 θα μπορούσε σε μεγάλο βαθμό να αποικοδομήσει το κολλαγόνο τύπου IV, τη φιμπρονεκτίνη και τις πρωτεογλυκάνες.

Η MMP-9 οδηγεί σε πρόσθετη αποικοδόμηση των θραυσμάτων κολλαγόνου που ξεκινά από την MMP-1. (90)

### **2.5.2. Φωτογήρανση**

Τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά της φωτογήρανσης του δέρματος περιλαμβάνουν το σχηματισμό ρυτίδων, την τραχιά υφή, τη μελάγχρωση και την απώλεια της ελαστικότητας του δέρματος. Ιστολογικές μελέτες έχουν δείξει επιδερμική υπερπλασία, βλάβη, διαταραχή των

ινών κολλαγόνου και μεγάλη συσσώρευση ανώμαλων ελαστικών ουσιών στον συνδετικό ιστό σε φωτογηρασμένο δέρμα. (94)

Η φωτογήρανση του δέρματος σχετίζεται επίσης με την ανοδική ρύθμιση των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) στους δερματικούς ινοβλάστες του δέρματος κατά την έκθεση στην υπεριώδη ακτινοβολία. (92)

### 2.5.3. Διαδικασία μελάγχρωσης

Μια μεγάλη ποικιλία ερεθισμάτων και μεταβολικών διεργασιών παράγουν ROS, τα οποία παίρνουν ηλεκτρόνια από άλλα μόρια (οξειδωση) και δημιουργούν περισσότερα ROS σε μια αλυσιδωτή αντίδραση. Αυτή η υπερβολική παραγωγή οξειδωτικών μορίων ονομάζεται οξειδωτικό στρες και οδηγεί σε καταστροφή λιπιδίων, πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων. Τα ROS και το οξειδωτικό στρες εμπλέκονται στα ηλιακά εγκαύματα, στην καρκινογένεση, στις φλεγμονώδεις ασθένειες, στη γήρανση και στην μελάγχρωση. (95) Οι χρωστικές αλλαγές που προκαλούνται από το VL (ορατό φως) και την UVA1 έχουν αποδειχθεί ότι συμβαίνουν σε τρεις φάσεις:

- Την άμεση σκουρόχρωμη χρωστική, (**Immediate Pigment Darkening**) που εξαρτάται από τη δόση και διαρκεί έως και 2 ώρες μετά την ακτινοβολία,
- Την ακολουθούμενη από επίμονη σκουρόχρωμη χρωστική (**Persistent Pigment Darkening**) που συνεχίζεται έως και 24 ώρες.
- Το τελευταίο μαύρισμα με καθυστέρηση (**De-layed Tanning**) που συμβαίνει περίπου 5-7 ημέρες μετά την ακτινοβολία και μπορεί να διαρκέσει από εβδομάδες έως μήνες. (96)

Οι IPD, PPD και DT προκαλούνται από την υπεριώδη (UVR) και την ορατή (VL) ακτινοβολία, ειδικά σε πιο σκούρους φωτότυπους FST (III-VI)

Η μελανογένεση που προκαλείται από το ορατό φως είναι πιο έντονη σε φωτότυπους IV έως VI, με αναφορές τόσο παροδικής όσο και μακράς διάρκειας (έως 8 εβδομάδες) μελάγχρωσης στο ανθρώπινο δέρμα, εξαρτώμενη από τη συνολική δόση. Έχει προταθεί ότι η παραγωγή άμεσης μελάγχρωσης μετά την έκθεση σε ορατό φως είναι φωτοχημικής φύσης, ενώ η καθυστερημένη μελάγχρωση προκύπτει από τη νεομελανογένεση. (8)

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

Η ορμόνη διέγερσης των άλφα-μελανοκυττάρων (α-MSH), το κύριο ερέθισμα της μελανογένεσης, μειώνει τα επίπεδα υπεροξειδίου του υδρογόνου που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία στα ακτινοβολημένα μελανοκύτταρα, υποστηρίζοντας περαιτέρω τη σύνδεση μεταξύ μελάγχρωσης και οξειδωτικού στρες. Επιπλέον, η ορατή ακτινοβολία μικρού μήκους κύματος ρυθμίζει επίσης προς τα πάνω τη μελανογένεση μέσω του συζευγμένου με πρωτεΐνη G υποδοχέα μεμβράνης opsin-3. (38)

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η οξείδωση της προϋπάρχουσας μελανίνης φαίνεται να συμβάλλει στην αύξηση της μελάγχρωσης κατά την ακτινοβολία UVA και το μπλε φως μπορεί να έχει το ίδιο αποτέλεσμα. (97)

## 2.6. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟ ΟΡΑΤΟ ΦΑΣΜΑ

Η UVA ακτινοβολία και το ορατό φως δείχνουν βαθύτερη διείσδυση και μπορούν να επηρεάσουν τις κυτταρικές και εξωκυτταρικές δομές στο χόριο. Μέχρι πρόσφατα, το ορατό φως θεωρείτο ότι είναι σχετικά αδρανές, λόγω της χαμηλής ενέργειάς του (98) σε σύγκριση με τους φασματικούς γείτονές του, την υπεριώδη και την υπέρυθη ακτινοβολία. Σε σύγκριση με το υπεριώδες φως, το μπλε φως έχει χαμηλότερη τοξικότητα λόγω των διαφορών στις ενέργειες των φωτονίων, ωστόσο μπορεί να προκαλέσει μεταλλάξεις στα κύτταρα. (16)

Η πρόσφατη βιβλιογραφία και οι πειραματικές διαδικασίες έχουν περιγράψει την ικανότητα του ορατού φωτός να προκαλεί ερύθημα σε ανοιχτόχρωμο δέρμα και χρωστικές αλλαγές σε άτομα με πιο σκούρους φωτότυπους δέρματος. Ως εκ τούτου, έχει προκαλέσει ανησυχία σχετικά με τις δυνητικά επιβλαβείς δερματικές επιπτώσεις του, που έχει εκφραστεί τόσο στην ιατρική κοινότητα όσο και στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης. (15)

Τα μήκη κύματος του ορατού φωτός διεισδύουν στα βαθύτερα μέρη του χορίου φτάνοντας στους διαφορετικούς τύπους κυττάρων του δέρματος. Θεωρητικά, το μπλε φως (Blue Light) θα μπορούσε να προκαλέσει βιολογικά αποτελέσματα συγκρίσιμα με την ακτινοβολία UVA επειδή τα μήκη κύματος του σχετίζονται στενά με το φάσμα UVA, αλλά το μπλε φως μπορεί να διεισδύσει βαθύτερα στο χόριο και να συνδεθεί με τις επιδράσεις της UVA στη φωτογήρανση και τις καρκινογόνες παρενέργειες μακροπρόθεσμα. (17)

Αν και η ιατρική χρήση του ορατού φωτός εφαρμόζεται τα τελευταία χρόνια, μια πρόσφατη έρευνα επιβεβαίωσε ότι οι δερματικοί ινοβλάστες καταστρέφονται από την έκθεση σε αυτό το εύρος ακτινοβολίας, καθώς είναι τα κύτταρα του δέρματος που παρουσιάζουν τις μεγαλύτερες αλλαγές σε αντίθεση με τα κερατινοκύτταρα ή τα μελανοκύτταρα. (99)

Το φάσμα του ορατού φωτός αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 50% της ηλιακής ακτινοβολίας και αυτά τα μήκη κύματος διεισδύουν στα βαθύτερα μέρη του χορίου. Έχει αποδειχθεί ότι με τη φασματοσκοπία συντονισμού spin ηλεκτρονίων, το 50% του συνολικού οξειδωτικού φορτίου του δέρματος δημιουργείται από το ορατό φως αλλά και την υπέρυθη ακτινοβολία. (100) συμβάλλοντας στην πρόωρη γήρανση του δέρματος μέσω οξειδωτικών οδών. (25)

Είναι ενδιαφέρον ότι το μπλε φως ονομάστηκε πρόσφατα ορατό φως υψηλής ενέργειας (HEV) και σχετίζεται με βλάβες του δέρματος, συμπεριλαμβανομένης της μελάγχρωσης, της φλεγμονής, της αποδυνάμωσης του επιδερμικού φραγμού και των επιδράσεων γήρανσης. (101)

Αν και η αποτελεσματικότητα ανά φωτόνιο του μπλε φωτός για την οξείδωση της γλουταθειόνης είναι μόνο το 25% της UVA, το μπλε φως είναι περισσότερο από δύο φορές πιο άφθονο στο ηλιακό φως από την UVA, υποδηλώνοντας ότι η συμβολή του μπλε φωτός στην παραγωγή ROS μπορεί να είναι περίπου η μισή από αυτή της UVA. (102) Το ορατό φως παράγει περίπου το 50% του συνολικού οξειδωτικού στρες που προκαλείται από το ηλιακό φως. (103)

## **2.7. ΟΡΑΤΟ ΦΑΣΜΑ**

### **2.7.1. Ιώδες φως – Violet Light (400 nm – 450 nm)**

Το ιώδες φως (410 nm, 10–50 J/cm<sup>2</sup>) μειώνει σημαντικά την έκφραση των παραγόντων διαφοροποίησης των κυττάρων (104) και στα 410 nm και 30 J/cm<sup>2</sup>, μειώνει τα επίπεδα έκφρασης mRNA των αντιμικροβιακών πεπτιδίων (AMPs), τα οποία είναι υπεύθυνα για την άμυνα του επιθηλίου.

Επίσης το ιώδες φως προκαλεί παραγωγή ROS, απελευθέρωση φλεγμονώδους κυτοκίνης, βλάβη στο κυτταρικό DNA, (1) και αναστέλλει τον σχηματισμό πρώιμων χηλοειδών. (105)

### **2.7.2. Μπλε φως – Blue Light (450 nm – 490 nm)**

Το μπλε φως (450 nm – 490 nm) έχει θετικές και αρνητικές επιπτώσεις στο δέρμα. Σύμφωνα με τον Mignon (106) όταν οι ανθρώπινοι δερματικοί ινοβλάστες εκτίθενται σε φως 450 nm κάτω από ήπια ένταση (< 30 J/cm<sup>2</sup>) παρουσιάζουν ανασταλτικές επιδράσεις στη μεταβολική τους δραστηριότητα, ενώ παρουσιάζουν κυτταροτοξικότητα σε υψηλότερη ένταση (> 30 J/cm<sup>2</sup>).

Επιπρόσθετα, προκαλεί οξειδωτικό στρες στα μιτοχόνδρια των καλλιεργημένων ανθρώπινων κερατινοκυττάρων (107) και στα 430 nm - 510 nm καθυστερεί την αποκατάσταση του δερματικού φραγμού μετά από τραυματισμό. (75)

### **2.7.3. Πράσινο φως – Green light (490nm-560nm)**

Η πρόσφατη μελέτη του Simoes, (108) ανέφερε ότι το πράσινο φως (520 nm ± 30 nm, 240 J/cm<sup>2</sup>) βοηθά στην τόνωση της αγγειογένεσης και της διαφοροποίησης των μυοϊνοβλαστών, κάτι που είναι σημαντικό για τη φάση αποκατάστασης εγκαυμάτων τρίτου βαθμού. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα σχετικά με τις βιολογικές επιπτώσεις του πράσινου φωτός.

#### **2.7.4. Κίτρινο/Πορτοκαλί – Yellow/Orange light (560 nm - 630 nm)**

Η ακτινοβολία φωτός στα 590 nm μειώνει σημαντικά το επίπεδο των επαγόμενων ελεύθερων ριζών από την UVA και το επίπεδο έκφρασης της MMP-1 στους ανθρώπινους ινοβλάστες. (109) ενώ στα 595 nm  $\pm$  2 nm αυξάνει το επίπεδο έκφρασης του κολλαγόνου τύπου 1 και του MMP-1 στους ανθρώπινους δερματικούς ινοβλάστες. (110)

Επιπροσθέτως, το κίτρινο φως στα 590 nm μειώνει σημαντικά τα επίπεδα τριγλυκεριδίων μέσω λυσοσωμικής αποικοδόμησης που σχετίζεται με την αυτοφαγία και επομένως μπορεί να είναι θεραπευτικά χρήσιμο για τη μείωση του περιττού λίπους στο σώμα. (111)

#### **2.7.5. Κόκκινο φως – Red light (630 nm -700 nm)**

Η ακτινοβολία του δέρματος με κόκκινο φως στα 660 nm έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την έκφραση του MMP-1, αυξάνει την έκφραση του κολλαγόνου I (112), επιταχύνει την επούλωση του τραυματισμένου δέρματος (113), προστατεύει από τη βλάβη του DNA που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία (114) και συμβάλλει στην προστασία των ανθρώπινων δερματικών ινοβλαστών έναντι της UVB. (115)

Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το κόκκινο φως μπορεί να είναι ευεργετικό για το δέρμα και δυνητικά χρήσιμο σε φωτοιατρικές εφαρμογές, όπως η επιτάχυνση της αποκατάστασης του τραυματισμένου δέρματος και σε θεραπείες αντιγήρανσης.

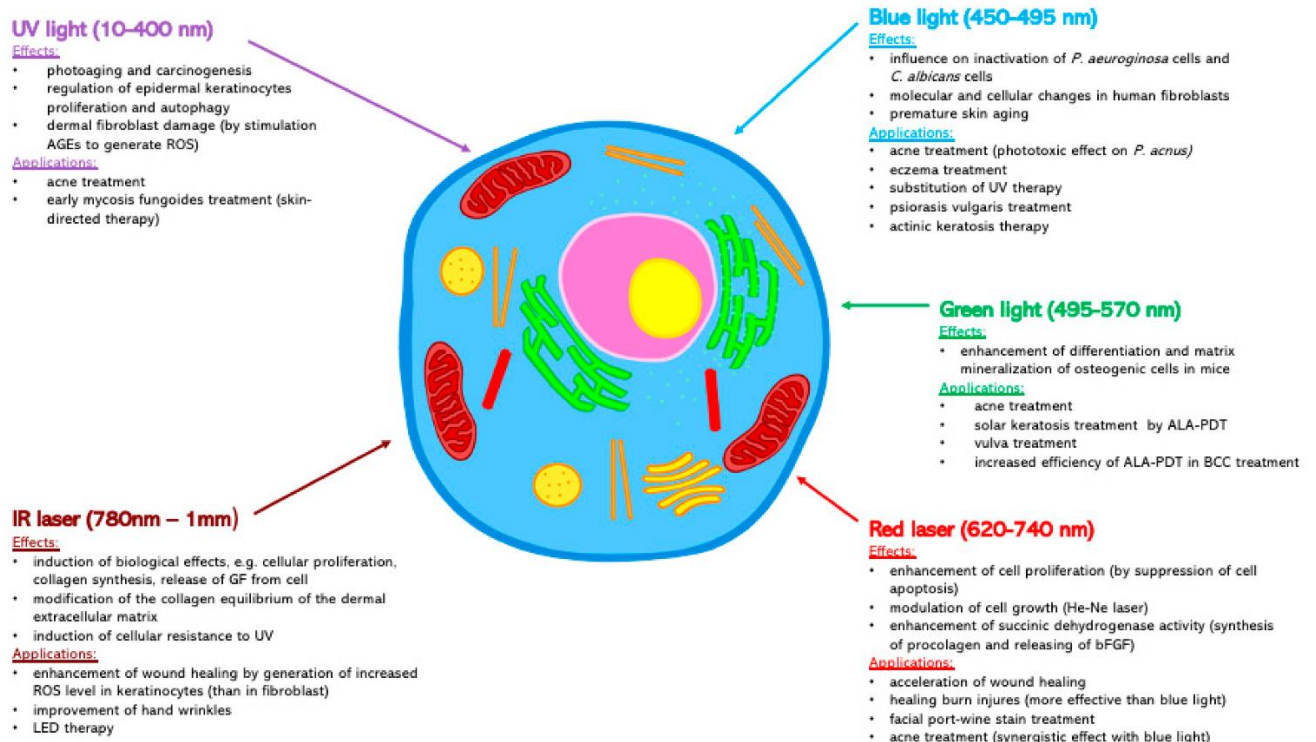
#### **2.7.6 Υπέρυθρο φως – Near infrared light (700 nm -3000 nm)**

Σύμφωνα με τη μελέτη του Akhalaya, (116) το NIR αυξάνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου ROS και βλάπτει το κολλαγόνο του δέρματος, με τρόπο παρόμοιο με αυτόν που παρατηρείται με την υπεριώδη ακτινοβολία UVR.

Ωστόσο, μια κλινική μελέτη αποκάλυψε ότι η πλειονότητα των ανθρώπων (περίπου 51–75%) που έλαβαν NIR (830 nm) για περίπου έξι μήνες είχαν βελτιωμένο τόνο δέρματος και μειωμένη



τραχύτητα. Άλλες μελέτες έχουν αναφέρει ότι το NIR (830 nm) αυξάνει σημαντικά τις ποσότητες ινών κολλαγόνου και ελαστίνης σε όλες τις πειραματικές ομάδες και η χαμηλής έντασης ακτινοβολία NIR (810 nm) ενισχύει τη συσσώρευση κολλαγόνου και προάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την πλήρη επανεπιθηλιοποίηση, (112) καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι το NIR μπορεί να χρησιμοποιηθεί κλινικά για τη βελτίωση της επούλωσης των πληγών μέσω της θεραπείας φωτοδιαμόρφωσης.



Εικ. 2.3 Βιολογικές επιδράσεις και εφαρμογές της υπεριώδους ακτινοβολίας, του ορατού φωτός και της υπέρυθρης ακτινοβολίας (117) <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/5/2437>

Πίνακας 2.1 Οι βλαβερές και ευεργετικές επιδράσεις από κάθε μήκος κύματος ηλιακού φωτός (13)  
<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/19768354.2020.1808528>

<b>Each Wavelength</b>	<b>Beneficial Effects</b>	<b>Harmful Effects</b>
Ultraviolet (<400 nm)	Vitamin D synthesis Sterilization Vitiligo Psoriasis Atopic dermatitis Scleroderma	Photoaging Skin cancer Inflammation Sunburn
Violet light (400 ~ 450 nm)	Early keloid	Down-regulation of keratinocyte differentiation Inhibition of innate immunity-related response
Blue light (450 ~ 490 nm)	Removal of P. acne Atopic dermatitis	Inhibition of metabolic activity Generation of ROS Delay the barrier recovery
Green light (490 ~ 560 nm)	Recovery for third-degree burns	Not determined
Orange light (560 ~ 630 nm)	Reduction of UVA-induced ROS Up-regulation of collagen Reduction of Triglyceride	Not determined
Red light (630 ~ 700 nm)	Up-regulation of collagen Barrier Recovery Wound healing DNA excision Repair	Not determined
Near Infrared	Skin tone Up-regulation of collagen Wound healing	Generation of ROS Down-regulation of collagen

## 2.8. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ - ΧΡΩΜΟΦΟΡΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Τα φωτόνια από το ορατό φως απορροφώνται από τα φωτοδεκτικά χρωμοφόρα (π.χ. μελανίνη, αίμη και οψίνες), αλλάζοντας τη λειτουργία του δέρματος, ενεργοποιώντας και μεταδίδοντας ενέργεια στα χρωμοφόρα. (118)

Χρωμοφόρα ονομάζονται τα μόρια που απορροφούν το φως και είναι:

τα ενδογενή νουκλεϊκά οξέα, τα αρωματικά αμινοξέα, το ουροκανικό οξύ, η τρυπτοφάνη, η τυροσίνη, η NADPH, οι συμπάραγοντες NADH, τα κυτοχρώματα, οι ριβοφλαβίνες, οι πορφυρίνες, οι πρόδρομες ουσίες μελανίνης, η μελανίνη, η πρωτοπορφυρίνη IX, η χολερυθρίνη, η αιμοσφαιρίνη, το καροτένιο ή μόρια νερού. (119)

Επομένως, η επίδραση από το μπλε φως εξαρτάται από τα διαφορετικά χρωμοφόρα (φωτοδεκτές). Οι πιο σημαντικοί φωτοδεκτές είναι οι οψίνες, οι φλαβίνες, οι πορφυρίνες και οι νιτροδωμένες πρωτεΐνες (π.χ., S-νιτρο-αλμπίμιν). (120)

Οι φλαβίνες είναι το κυρίαρχο ενδογενές χρωμοφόρο που διεγείρεται από το μπλε φως. Οι οψίνες είναι φωτοευαίσθητοι υποδοχείς συζευγμένοι με πρωτεΐνη G που περιγράφηκαν αρχικά σε οπτικά συστήματα, αλλά υπάρχουν και σε μη οπτικά συστήματα, όπως η επιδερμίδα. (121)

Οι φωτοϋποδοχείς ανταποκρίνονται σε διάφορα μήκη του κύματος ηλιακού φωτός (122) και εκείνοι που σχετίζονται με το μπλε φάσμα ονομάζονται οψίνες, (opsins) (OPN). Ανάλογα με τη θέση της έκφρασής τους, υπάρχουν διαφορετικές κατηγορίες των οψινών. (123)

Η OPN1 μικρού μήκους κύματος, η OPN2 (ροδοψίνη) και η μη οπτική OPN3 (πανοψίνη ή εγκεφαλοψίνη) εκφράζονται στο ανθρώπινο δέρμα, στα μελανοκύτταρα και τα κερατινοκύτταρα. (37)

Η OPN2 παρατηρείται στα ανθρώπινα μελανοκύτταρα και σχετίζεται με την UVA, η οποία οδηγεί στη σύνθεση της μελανίνης.

Η OPN2 (Rhodopsin) και η OPN3 (Panopsin, Encephalopsin) βρέθηκαν να εκφράζονται όχι μόνο στο δέρμα, αλλά και στον αναγεννή θύλακα της τρίχας. Σε μια πρόσφατη μελέτη, ο Buscone, (124) απέδειξε ότι η ακτινοβολία με μπλε φως (3,2 J/cm<sup>2</sup>, 453 nm) μπορεί να προκαλέσει επιμήκυνση της αναγεννητικής φάσης στους θύλακες των τριχών *ex vivo*.

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

Η OPN3 δρα ως αισθητήρας για τα μικρότερα μήκη κύματος του ορατού φωτός όπως το μπλε φως. Ως φωτοϋποδοχέας των μελανοκυττάρων, λειτουργεί με τρόπο εξαρτώμενο από το ασβέστιο ενεργοποιώντας τελικά τα ένζυμα της μελανογένεσης συμβάλλοντας στην υπερμελάγχρωση. (122)

Η OPN4 παρατηρείται σε ανθρώπινα κερατινοκύτταρα, μελανοκύτταρα και ινοβλάστες. Το μπλε φως διεγείρει την εισροή ασβεστίου και τη φωσφορυλίωση των εξωκυτταρικών κινασών με τρόπο εξαρτώμενο από την ένταση. (125)

Ο ρόλος των οψινών έχει επίσης διερευνηθεί στη διαμόρφωση της χρώσης και της μελανογένεσης, αλλά μόνο στο δέρμα τύπου Fitzpatrick III και άνω. Διαπιστώθηκε ότι το μπλε φως επηρεάζει τα μελανοκύτταρα άμεσα και μέσω της OPN3 επηρεάζει τη μελανογένεση.

Άλλοι φωτοδέκτες μπλε φωτός είναι οι πορφυρίνες, οι οποίες είναι ετεροκυκλικές αρωματικές ενώσεις και η διέγερση τους οδηγεί στο σχηματισμό ROS. (126). Ένζυμα που περιέχουν πορφυρίνη υπάρχουν σε διάφορα κύτταρα, όπως η αιμοσφαιρίνη. (120)

## 2.9. ΒΑΘΟΣ ΔΙΕΙΣΔΥΣΗΣ ΟΡΑΤΟΥ ΦΩΤΟΣ

Το βάθος διείσδυσης του ορατού φωτός επηρεάζεται από την ανάκλαση, τη σκέδαση και την απορρόφηση που μεσολαβεί όχι μόνο από τον φυσικό φραγμό του δέρματος αλλά και από τα χρωμοφόρα στο δέρμα και τον τύπο δέρματος της κλίμακας Fitzpatrick (FST). (8)

Τα κύρια μόρια διασποράς και απορρόφησης ορατού φωτός στο δέρμα περιλαμβάνουν την αιμοσφαιρίνη, τη μελανίνη, την κερατίνη, τη χολερυθρίνη, την καροτίνη, τα λιπίδια και άλλες δομές, συμπεριλαμβανομένων των κυτταρικών πυρήνων και των νηματοειδών πρωτεϊνών. Η μελανίνη και οι κερατίνες είναι οι κύριοι απορροφητές και σκεδαστές της ορατής ακτινοβολίας στην επιδερμίδα, και ενώ η αιμοσφαιρίνη είναι ο κυρίαρχος απορροφητής, το κολλαγόνο είναι η κύρια διασπορά του ορατού φωτός στην επιδερμίδα καταλαμβάνοντας το 18% έως 30% του όγκου του στρώματος. (8)

Το φάσμα απορρόφησης της μελανίνης κυμαίνεται από 200 nm έως 900 nm. Η αιμοσφαιρίνη έχει μέγιστη απορρόφηση στο μπλε φως (418 nm) και στο κίτρινο/πορτοκαλί (542 nm/577 nm) ζώνη κύματος, με τη μέγιστη απορρόφηση να σχετίζεται άμεσα με τη συγκέντρωση των ερυθροκυττάρων. (127)

Διάφοροι τύποι κυττάρων στην επιδερμίδα και στο χόριο, συμπεριλαμβανομένων των μελανοκυττάρων, των κερατινοκυττάρων, των ινοβλαστών και των βλαστοκυττάρων των τριχοθυλακίων, έχει αποδειχθεί ότι έχουν υποδοχείς οψίνης. Οι διαφορές στις αλληλουχίες αμινοξέων των οψινών στον θύλακα δέσμευσης χρωμοφόρων και η δυναμική του δεσμού με το χρωμοφόρο προκαλούν μια σειρά διαφορετικών φασματικών ευαισθησιών στο ορατό και το υπεριώδες εύρος του φωτός. (128)

Η ομάδα των καροτενοειδών στο ανθρώπινο δέρμα περιλαμβάνει α-καροτίνη, γ-καροτίνη, β-καροτίνη, λυκοπένιο, λουτεΐνη και ζεαξανθίνη και τα ισομερή τους. Η ικανότητα των καροτενοειδών να απορροφούν φάσματα μεταξύ 440 nm και 490 nm και μικρή πτώση στο διάχυτα ανακλώμενο φάσμα που μετράται στην περιοχή μεταξύ 458 nm και 472 nm, μπορεί να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη συγκέντρωση καροτενοειδών στο δέρμα. Η κατανομή των καροτενοειδών στο ανθρώπινο δέρμα εξαρτάται από τις περιοχές του δέρματος που εξετάζονται, ποικίλλει σημαντικά από άτομο σε άτομο και σχετίζεται με την αντιοξειδωτική ικανότητα του δέρματος. (129)

## 2.10. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΥΠΕΡΙΩΔΟΥΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΚΑΙ ΟΡΑΤΟΥ

Σε σύγκριση με την υπεριώδη ακτινοβολία, το ορατό φως δρα βαθύτερα στο χόριο, αλλά ταυτόχρονα πιο επιφανειακά από την υπέρυθη ακτινοβολία. Η μέγιστη διείσδυση του μπλε φωτός στην επιδερμίδα είναι 0,07-1 mm. Ενώ η UVB εμφανίζει χαμηλή διεισδυτικότητα και επομένως οι επιδράσεις της περιορίζονται κυρίως στην επιδερμίδα. (7)

Τα κβάντα της ακτινοβολίας, στο ορατό φάσμα, μεταφέρουν περισσότερη ενέργεια σε σχέση με την υπέρυθη ακτινοβολία και εκδηλώνεται με θερμικές και χημικές επιδράσεις.

Η αναλογία δημιουργίας ελεύθερων ριζών στο δέρμα κατά την έκθεση στο υπεριώδες και στο ορατό φως κυμαίνεται από 67-33% αντίστοιχα. (130) Το ιώδες-μπλε φως (400 nm -500 nm), είναι επίσης γνωστό και ως HEV light (High Energy Visible light) έχει την ικανότητα να διεισδύει βαθύτερα στο δέρμα, σε σύγκριση με τις ακτίνες UVA και UVB. (131) Μάλιστα, η μελάγχρωση που προκαλείται από το ορατό φως είναι πιο επίμονη σε σχέση με την μελάγχρωση που προκαλείται από την UVA ακτινοβολία. (132)

Η υπεριώδης ακτινοβολία (UV) είναι η κύρια αιτία γήρανσης του δέρματος που εκτίθεται στον ήλιο, αλλά μεγαλύτερη προσοχή δίνεται στις καταστροφικές συνέπειες του ορατού φωτός υψηλής ενέργειας (HEV) καθώς έχει αποδειχθεί ότι έως και οι μισές από τις ελεύθερες ρίζες που παράγονται στο δέρμα μπορεί να οφείλονται στις ορατές περιοχές του φάσματος. (100)

Στην μελέτη του Zastrow, (133) προσδιορίστηκε για πρώτη φορά το φάσμα δράσης των ελεύθερων ριζών που καλύπτει την υπεριώδη ακτινοβολία και το ορατό φως (280 nm –700 nm) και έδειξε ότι το 50% του συνολικού οξειδωτικού φορτίου του δέρματος δημιουργήθηκε από το ορατό φως.

Σε ex vivo μελέτες δερματικών μοσχευμάτων, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν μια εκτιμώμενη δημιουργία 50% ROS που αποδίδεται στην έκθεση σε ορατό φως, σε σύγκριση με 4% που αποδίδεται στην έκθεση UV-B και 46% στην έκθεση UV-A. (8)

Η συμβολή του HEV στη γήρανση του δέρματος είναι παρόμοια με αυτή της UVA, όπως π.χ. υπερμελάγχρωση, καθώς μηχανιστικά και οι δύο βασίζονται περισσότερο στη δημιουργία

σηματισμού ελεύθερων ριζών, σε αντίθεση με την UVB που ασκεί τα αποτελέσματά της μέσω της βλάβης του DNA. (23)

## **2.11. ΣΥΣΤΗΜΑ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΗΣ ΑΜΥΝΑΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ**

Τα φυσικά ενδογενή αντιοξειδωτικά έχουν εξελιχθεί για να προστατεύουν το δέρμα από τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα και να διασφαλίζουν την αναζωογόνηση και την προστασία του δέρματος. Αυτά τα ενδογενή αντιοξειδωτικά και οι δεσμευτές των ελεύθερων ριζών περιλαμβάνουν την γλουταθειόνη, το ουρικό οξύ, την α-τοκοφερόλη, το σκουαλένιο, το συνένζυμο Q10 και άλλα. (8)

Το οξειδωτικό στρες εξουδετερώνεται από την ενδογενή παραγωγή ενζυματικών αντιοξειδωτικών όπως η υπεροξειδάση, το υπεροξειδίο δισμουτάσης (SOD), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) και η καταλάση (CAT) και μια μεγάλη συγκέντρωση μη ενζυματικών αντιοξειδωτικών, κυρίως γλουταθειόνης (GSH) και εξωγενών συστατικών όπως καροτενοειδή, φλαβονοειδή και άλλες φαινολικές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένης της βιταμίνης E και βιταμίνης C οι οποίες δρουν με διάφορους μηχανισμούς στη διατήρηση της υγείας και στην πρόληψη αρκετών διαταραχών και ασθενειών. (134) Μεταξύ των φυσικών αντιοξειδωτικών, το SOD, το GPx και η CAT παίζουν ουσιαστικό ρόλο.

-Το SOD είναι ένα από τα πιο κρίσιμα ενζυματικά αντιοξειδωτικά. Μετατρέπει τα ανιόντα υπεροξειδίου σε  $H_2O_2$  και  $O_2$ , τα οποία είναι σημαντικά λιγότερο τοξικά από το υπεροξειδίο. Η βιωσιμότητα του SOD είναι το έμμεσο μέτρο της απομάκρυνσης των ROS και της δυναμικής ισορροπίας στο σώμα.

-Η GSH είναι η κύρια ενδοκυτταρική μη ενζυματική αντιοξειδωτική άμυνα κατά των ROS και παίζει κεντρικό ρόλο στη μείωση του κυτταρικού οξειδωτικού στρες.

-Το GPx χρησιμοποιεί το GSH ως δότη υδρογόνου για να μειώσει το  $H_2O_2$  και τα υδροϋπεροξειδία σε  $H_2O$  και  $O_2$ .

Η ανισορροπία μεταξύ των αντιοξειδωτικών και των ελεύθερων ριζών προκαλεί κυτταρική βλάβη και αναπόφευκτα κυτταρικό θάνατο, ο οποίος προκαλείται είτε από μείωση των αντιοξειδωτικών είτε από αύξηση του αντιδραστικών ριζών οξυγόνου ROS. (92)

## 2.12. ΘΕΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ BLUE LIGHT

Η φωτοθεραπεία χρησιμοποιείται συχνά στη διαχείριση πολλών κοινών δερματικών παθήσεων. Η επίδρασή του μπλε φωτός εξαρτάται από το μήκος κύματος, τη συχνότητα και τον μηχανισμό δράσης του, αλλά και από τον χρόνο ακτινοβολίας και τη δόση. (119) Αποτελέσματα in vitro σχετικά με τη βιωσιμότητα των κυττάρων, το σχήμα των κυττάρων και τη μιτοχονδριακή λειτουργία υποδηλώνουν ότι η φωτοθεραπεία με LED είναι ασφαλής χωρίς καμία ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία. (15)

Η Θεραπεία Φωτοδιαμόρφωσης (PhotoBioModulation therapy PBM) είναι μια καινοτόμος και ελάχιστα επεμβατική προσέγγιση στη διαχείριση υπερτροφικών ουλών και χηλοειδών, σε συνδυασμό με τις τρέχουσες θεραπείες. (135) Είναι ένα πιο πρόσφατο όνομα για τη θεραπεία με λέιζερ χαμηλού επιπέδου (LLLT) που περιλαμβάνει εφαρμογές ορατής, κοντινής υπέρυθρης και υπέρυθρης ακτινοβολίας. Ορίστηκε από την Παγκόσμια Ένωση Θεραπείας με Λέιζερ (WALT) το 2018 ως «Η θερμική χρήση φωτός που απορροφάται από ενδογενή χρωμοφόρα, πυροδοτώντας μη θερμικές, μη κυτταροτοξικές, βιολογικές αντιδράσεις μέσω φωτοχημικών ή φωτοφυσικών γεγονότων, οδηγώντας σε φυσιολογικές αλλαγές». (10)



## **2.13. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ BLUE LIGHT**

Το μπλε φως χαρακτηρίζεται για την αντιφλεγμονώδη (136) και αντιπολλαπλασιαστική του δράση (137) και επομένως μπορεί να είναι ευεργετικό για τις υπερπλαστικές και χρόνιες φλεγμονώδεις δερματικές παθήσεις όπως η ατοπική δερματίτιδα (138), το έκζεμα (139), (140) και η ψωρίαση. (141) Επιπρόσθετες δερματολογικές παθήσεις που αντιμετωπίζονται με μπλε φως περιλαμβάνουν το δερματικό λέμφωμα T-κυττάρων, τη ροδόχρου νόσο, την ακμή και τις προκαρκινικές και καρκινικές δερματικές βλάβες.

Έχει διαπιστωθεί επίσης ότι το μπλε φως μπορεί να προκαλέσει μείωση του κνησμού, (40) να είναι ευεργετικό για την ανάπτυξη των μαλλιών και μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της ακμής μειώνοντας τον αποικισμό του προπιονικού βακτηρίου της ακμής (*Propionibacterium acnes*). (14) Συνδυασμοί μπλε και κόκκινου φωτός έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της σμηγματορροϊκής δερματίτιδας, της ποικιλόχρους πιτυρίασης και της ακμής. (15)

Το μπλε φως χρησιμοποιείται επίσης και για τη θεραπεία του νεογνικού ίκτερου, (16) στη θεραπεία της μη υπερκερατωτικής ακτινικής κεράτωσης (142) και στη θεραπεία των εποχιακών συναισθηματικών διαταραχών, της κατάθλιψης και των νευροδερματικών παθήσεων. Η φωτοδυναμική θεραπεία χρησιμοποιείται και στη θεραπεία του καρκίνου. (130)

Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την ανάπτυξη πρωτοκόλλων και η μακροπρόθεσμη ασφάλεια πρέπει να παρακολουθείται καθώς δεν υπάρχουν μελέτες και για τις μακροχρόνιες επιδράσεις του μπλε φωτός στο δέρμα. (130)

### **2.13.1. Φωτοθεραπεία**

Η φωτοθεραπεία αναφέρεται στη χρήση μη θερμικού ή μη επεμβατικού φωτός για την επίτευξη θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Για ασφάλεια, θα πρέπει να χρησιμοποιείται φως συγκεκριμένου μήκους κύματος με βάση το αντίστοιχο χρωμοφόρο. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να εντοπιστούν οι φωτοϋποδοχείς και να διευκρινιστούν οι υποκείμενοι μηχανισμοί τους στο δέρμα. (13)

### **2.13.2. Φωτοαναζωογόνηση**

Η Φωτοδυναμική θεραπεία με μπλε φως για τη φωτοαναζωογόνηση θεωρείται αποτελεσματική και ασφαλής, όταν χρησιμοποιείται σωστά. Με τη βελτιστοποίηση της επιλεκτικότητας πρόσληψης, τον έλεγχο της διάρκειας και το βάθος διείσδυσης του μπλε φωτός μπορεί να μειώσει τη βλάβη στους περιβάλλοντες υγιείς ιστούς. (143) Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν ερύθημα, οίδημα, κνησμό, επιθηλιακή απολέπιση, υπερχρωματισμό και πόνο. (144)

### **2.13.3. Ψωρίαση**

Μια μικρή κλινική μελέτη για τη θεραπεία της ψωρίασης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ακτινοβολία με μπλε φως στα 420 nm και 453 nm ήταν αποτελεσματική με ελάχιστες και σπάνιες παρενέργειες. (145)

### **2.13.4. Έκζεμα και Ατοπική Δερματίτιδα**

Η μελέτη του Keemss, (141) και του Becker, (140) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση μπλε φωτός χωρίς υπεριώδη ακτινοβολία στη μέγιστη εκπομπή 453 nm ήταν ασφαλής και αποτελεσματική στη μείωση των βλαβών του εκζέματος και της ατοπικής δερματίτιδας, ενώ παράλληλα οι συγγραφείς παρατήρησαν και βελτιώσεις στην ποιότητα του ύπνου και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. (140)

### 2.13.5. Ακμή

Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών καταδεικνύει τις ευεργετικές επιδράσεις του μπλε φωτός στη θεραπεία της κοινής ακμής ήπιας μορφής. (19) Στην μελέτη του Bonnans, (10) μια συνδυασμένη έκθεση LED 415 nm και 470 nm παρουσίασε άμεση αντιμικροβιακή δράση καθώς οι μικροκύστες, οι φλύκταινες και οι φλεγμονώδεις όζοι σχεδόν εξαφανίστηκαν, με μακροχρόνιο αποτέλεσμα (Εικ. 2.4) (10) και η μελέτη των Jung, (146) έδειξε ότι το μπλε και κόκκινο το φως μπορεί να παρεμβαίνει στα σημηματοκύτταρα αναστέλλοντας το σχηματισμό σμήγματος και βελτιώνοντας την κλινική εικόνα της ακμής. (146)



Εικ. 2.4 Κλινικά αποτελέσματα σε άτομα με ακμή μετά από εκθέσεις για 6 εβδομάδες σε LED 415 nm και 470 nm. Περιστατικό 1<sup>ο</sup>: γυναίκα 32 ετών. Περιστατικό 2<sup>ο</sup>: γυναίκα 25 ετών. (a, e) Πριν από την έκθεση LED. (b, f) Στο τέλος της θεραπείας LED 6 εβδομάδων. (c, g) 2 μήνες μετά το τέλος της έκθεσης LED. (d, h) 4 μήνες μετά το τέλος της έκθεσης LED. (10)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S101134420304760>

### 2.13.6. Φωτοδυναμική θεραπεία (PDT)

Η μέθοδος χρησιμοποιεί ορατό φως, συμπεριλαμβανομένου του μπλε, κυρίως για μη μελανωματικούς καρκίνους του δέρματος και την ακτινική κεράτωση. Είναι απαραίτητη η εφαρμογή φωτοευαισθητοποιητικής ουσίας ακολουθούμενη από ελαφριά ακτινοβολία. (142) Η αντίδραση μεταξύ του φωτοευαισθητοποιητή και του φωτός οδηγεί στο σχηματισμό κυτταροτοξικών αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) με αποτέλεσμα την καταστροφή

στοχευμένων κυττάρων. (147) Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες τοπικές ουσίες είναι το 5-αμινολεβουλικό οξύ (5-ALA) και το μεθυλ-αμινολεβουλικό (MAL), τα οποία στη συνέχεια μεταβολίζονται σε πρωτοπορφυρίνη IX (PPIX). (148)

## **2.14. ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ BLUE LIGHT**

Οι χρόνοι χαμηλής ενέργειας και χαμηλών εκθέσεων σε μπλε φως υψηλής ενέργειας μπορούν να βοηθήσουν την πρόληψη των δερματικών παθήσεων. Ωστόσο, μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι η παρατεταμένη έκθεση σε υψηλή ενέργεια στο μπλε φως μπορεί να αυξήσει το μέγεθος της βλάβης του DNA, τον θάνατο κυττάρων και ιστών και τραυματισμό, οφθαλμική βλάβη, βλάβη του δερματικού φραγμού και φωτογήρανση. (149)

Από τη μελέτη των J. Liebmann , (101) διαπιστώθηκε ότι το μπλε φως στα 453 nm δεν έχει αρνητική επίδραση στο ανθρώπινα κύτταρα του δέρματος (κερατινοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα) έως 500 J/cm<sup>2</sup>. (101) Ομοίως, ο Opländer, (150) έδειξε ότι το μπλε φως ήταν μη τοξικό για τους ανθρώπινους ινοβλάστες στα 453 nm και στα 480 nm. Αντιθέτως από την ίδια μελέτη, βρέθηκε ότι η ακτινοβολία με μπλε φως (410 nm , 420 nm) οδήγησε σε ενδοκυτταρικό οξειδωτικό στρες και τοξικές επιδράσεις με τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση και το μήκος κύματος. Τα αποτελέσματά αυτά υποδεικνύουν ότι το μπλε φως σε διαφορετικά μήκη κύματος μπορεί να προκαλέσει διάφορους βαθμούς ενδοκυτταρικού οξειδωτικού στρες με διαφορετικό φυσιολογικό αποτέλεσμα, το οποίο θα μπορούσε να συμβάλει στην πρόωρη φωτογήρανση του δέρματος. (150)

Αποτελέσματα μελετών (16,151,152) υποδηλώνουν ότι το μπλε φως συμβάλλει στη γήρανση του δέρματος παρόμοια με την UVA καθώς το φάσμα ορατού φωτός είναι μια συνέχεια από το άκρο των φασμάτων UV-A μεγάλου μήκους κύματος.

### **2.14.1. Κίνδυνοι για τα μάτια και το βλεννογόνο του στόματος**

Οι τοξικές και γονοτοξικές επιδράσεις των μπλε μηκών κύματος έχουν μελετηθεί κυρίως στο πλαίσιο των θεραπευτικών και οφθαλμικών τους κινδύνων. Έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν κυτταρική δυσλειτουργία και κυτταρικό θάνατο στους ινοβλάστες των ούλων και του επιθηλίου φακού, πυροδοτεί την απόπτωση των κυττάρων του επιθηλίου με χρωστική του αμφιβληστροειδούς (RPE) και προκαλεί βλάβες στον αμφιβληστροειδή. (1,153)

### **2.14.2.Επίδραση στο δέρμα- Επιπτώσεις**

#### **2.14.2.1. Παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS)**

Η έκθεση στα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα στα 200 J/cm<sup>2</sup> με διάρκεια 66 λεπτά έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά 147% της δημιουργίας των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS). (107,154)

Η ακτινοβολία ανθρώπινου δέρματος in vivo χρησιμοποιώντας 100 J/cm<sup>2</sup> μπλε-ιώδες φως στα 380 nm – 395 nm οδηγεί σε σημαντική μείωση στα δερματικά καροτενοειδή όπως μετρήθηκαν με φασματοσκοπία Raman, υποδηλώνοντας τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών (9,155) και οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. (156)

#### **2.14.2.2. Βλάβες στο κυτταρικό DNA**

Η μελέτη του Chamayou-Robert, (155) έδειξε τη γονιδιοτοξική επίδραση του μπλε φωτός στα κύτταρα του δέρματος με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι τα μπλε μήκη κύματος μπορούσαν να αλληλεπιδράσουν με τις ενδοκυτταρικές πορφυρίνες και φλαβοπρωτεΐνες, οδηγώντας στη δημιουργία δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) όπως το υπεροξείδιο, το μονοξείδιο του αζώτου και το υπεροξυνιτρώδες άλας (157) προκαλώντας αλλοιώσεις στο κυτταρικό DNA (1)

Μελέτες ανέφεραν ότι το ορατό φως προκαλεί γονοτοξικές επιδράσεις στα ανθρώπινα κερατινοκύτταρα παρόμοια με την UV ακτινοβολία επηρεάζοντας τη μοριακή δομή του δέρματος και προκαλώντας οξειδωτικό στρες, φλεγμονή και βλάβες στο DNA. (149, 158)

Επίσης η αντίδραση του μονοξειδίου του αζώτου (NO), που παράγεται από το μπλε φως, με το υπεροξείδιο παράγει υπεροξυνιτρώδη, τα οποία μπορεί να είναι υπεύθυνα για τη βλάβη του κυτταρικού DNA. (131)

### **2.14.2.3. Φωτογήρανση**

Το υψηλά ενεργειακό ορατό φως (HEV), έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί σημεία δερματικής φωτογήρανσης *in vitro*, *ex vivo* και *in vivo*. (149)

Συγκεκριμένα, οι καρβονυλιωμένες πρωτεΐνες (CPs) που παράγονται μέσω της υπεροξείδωσης των λιπιδίων οδηγούν σε βλάβη του DNA και έχουν αναφερθεί ότι βρίσκονται στα κερατινοκύτταρα που εκτίθενται στην υπεριώδη και ορατή ακτινοβολία.

Τα CPs που εκτίθενται στο μπλε φως παράγουν περισσότερες ρίζες ελεύθερες οξυγόνου (O<sub>2</sub>-στο δέρμα οι οποίες επανασυνθέτουν νέα CP μέσω της υπεροξείδωσης των λιπιδίων. Η μελέτη του Yamawaki, (159) ανέφερε ότι τα CP διέκοψαν το σχηματισμό της δερματικής μήτρας και έτσι επιτάχυναν τη διαδικασία γήρανσης του δέρματος. Συμπερασματικά, το μπλε φως συμβάλει στη δημιουργία ρυτίδων και στην πρόωρη γήρανση του δέρματος γενικότερα. (160)

### **2.14.2.4. Οξειδωτικό στρες και υπερμελάγχρωση**

Σύμφωνα με τον Mamalis, (161) το μπλε φως σε ροές 30, 45 και 80 J/cm<sup>2</sup> αυξάνει σημαντικά τη δημιουργία ROS.

Στην μελέτη του Mahmoud, (132) βρέθηκε επίσης ότι το ορατό φως παράγει συνεχή σκούρα χρώση σε άτομα με πιο σκούρους τύπους δέρματος (Fitzpatrick IV-VI), σε σχέση με το ανοιχτόχρωμο δέρμα (Fitzpatrick I-II) όταν ακτινοβολείται με ημερήσιες δόσεις ορατού φωτός. Η χαμηλότερη δόση για PPD σε άτομα με τύπους δέρματος Fitzpatrick V και VI ήταν 80–120 J/cm<sup>2</sup> και η επαγόμενη μελάγχρωση παραμένει αισθητή για τουλάχιστον 2 εβδομάδες. Αλλά

αυτό το όριο βασίζεται στο πλήρες φάσμα του ορατού φωτός της πηγής που χρησιμοποιείται για αυτές τις εκθέσεις. (132)

Σε πιο σκούρο δέρμα, υψηλότερου μοριακού μεγέθους σύμπλοκα πρωτεϊνών παρατηρήθηκαν όταν εκτέθηκαν σε μπλε φως, κάτι που δεν συνέβαινε στους τύπους I και II. (149) Αυτό το πολυμερές σύμπλεγμα πρωτεϊνών που σχετίζεται με την τυροσινάση σχηματίζεται κυρίως στα μελανοκύτταρα σε σκουρόχρωμο δέρμα και επάγει μια παρατεταμένη δραστηριότητα τυροσινάσης, εξηγώντας έτσι τη μακροχρόνια υπερμελάγχρωση που παρατηρείται μόνο στον τύπο δέρματος III και πάνω μετά από ακτινοβολία στο μπλε φως. (122)

Ωστόσο η πρόσφατη μελέτη του Duteil, (162) διαπίστωσε ότι χρήση οθόνης υπολογιστή για 8 ώρες την ημέρα για 5 ημέρες σε 20 εκατοστά ή απόσταση περίπου 8 ιντσών δεν επιδείνωσε τις βλάβες του μελάσματος.

Επίσης έχει αποδειχθεί ότι η ακτινοβολία κερατινοκυττάρων HaCaT με μπλε φως  $41,35 \text{ J cm}^2$  στα 453 nm, οδηγεί σε ταχεία αύξηση του ROS μετά από 1 ώρα (163) μέσω της φωτοαναγωγής των ενδοκυτταρικών φλαβινών (164) και των φυσιολογικών ανθρώπινων κερατινοκυττάρων. Αυτό το οξειδωτικό στρες οδηγεί σε άμεση και επίμονη υπερμελάγχρωση.

#### **2.14.2.5. Επίδραση στους ινοβλάστες**

Οι ανθρώπινοι δερματικοί ινοβλάστες που εκτίθενται σε φως 450 nm κάτω από ήπια ένταση ( $< 30 \text{ J/cm}^2$ ) παρουσιάζουν ανασταλτικές επιδράσεις στη μεταβολική τους δραστηριότητα και στην παραγωγή προκολλαγόνου I, και παρουσιάζουν κυτταροτοξικότητα σε υψηλότερη ένταση ( $> 30 \text{ J/cm}^2$ ) σύμφωνα με τον Mignon, (106). Επίσης η μελέτη του Austin, (20) υποδεικνύει ότι η έκθεση ακόμη και για μία ώρα και σε απόσταση 1 cm, μπορεί να προκαλέσει δημιουργία ROS σε ινοβλάστες, οδηγώντας σε πρόωρη γήρανση του δέρματος. Οι ινοβλάστες είναι πιο ευαίσθητοι στο μπλε φως καθώς παρατηρείται μείωση του πολλαπλασιασμού τους μετά από ακτινοβολία στα 410, 420 και 453 nm σε μη τοξικές δόσεις, (150) ενώ παράλληλα μια πολύ πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σε δερματικούς ινοβλάστες που ακτινοβολήθηκαν με  $150 \text{ J cm}^{-2}$  σε διάφορα μήκη κύματος, ανιχνεύθηκε σχηματισμός ROS από τα 400 nm έως 500 nm αλλά όχι στα 582 nm. (166)

#### **2.14.2.6. Επίδραση στον επιδερμικό φραγμό**

Η ακτινοβόληση του ανθρώπινου δέρματος στο μπλε φως προκαλεί αλλαγές στα λιπίδια της κεράτινης στιβάδας προκαλώντας βλάβη στο φραγμό του δέρματος (8,73,75) και καθυστερεί την αποκατάσταση του μετά από τραυματισμό (167) όπως αποδεικνύεται με απογύμνωση ταινίας. (75)

#### **2.1.4.2.7. Επίδραση στα αντιοξειδωτικά**

Η δημιουργία ROS προκαλεί βλάβες στα υγιή δερματικά κύτταρα και αλλαγές στα ενδογενή αντιοξειδωτικά επίπεδα, που είναι απαραίτητα για την προστασία του δέρματος, (8) τα οποία εξαντλούνται μετά από έκθεση στο μπλε φως. Η ενδογενής αποκατάσταση μπορεί να χρειάζεται έως και 24 ώρες. (168)

Ερευνητές, παρατήρησαν ότι η ακτινοβόληση του δέρματος με μπλε φως στα 380 nm - 495 nm (με μέγιστο τα 440 nm και 100 mW/cm<sup>2</sup>) προκάλεσε μείωση των καροτενοειδών. Αυτά τα αντιοξειδωτικά μειώθηκαν κατά 13,5% μετά από ακτινοβολία στα 50 J/cm<sup>2</sup> και 21,2% μετά από ακτινοβολία στα 100 J/cm<sup>2</sup>. Τα επίπεδα τους επέστρεψαν στο αρχικό επίπεδο μετά από 1 ώρα για τη δόση των 50 J/cm<sup>2</sup> και 24 h για τη δόση των 100 J/cm<sup>2</sup>. (107) Η καταστροφή των δερματικών καροτενοειδών δείχνει τον αριθμό των παραγόμενων ελεύθερων ριζών και κυρίως των αντιδραστικών ριζών οξυγόνου στο δέρμα. (107,129)

#### **2.14.2.8. Επίδραση στο κολλαγόνο**

Το μπλε φως έχει επίσης αρνητική επίδραση στο κολλαγόνο και στην ελαστίνη. Αυτό συμβαίνει κατά την άμεση έκθεση σε μπλε φως και την υπερϊώδη ακτινοβολία, ή μέσω των των ελεύθερων ριζών που δημιουργούνται. Το μπλε φως επάγει τα ένζυμα μεταλλοπρωτεϊνάσες μήτρας (MMPs) στα κύτταρα του δέρματος, τα οποία αποδεδειγμένα αποικοδομούν το κολλαγόνο (169), συμβάλλοντας στη φωτογήρανση. Αυτά τα MMP υποβαθμίζουν το παρόν κολλαγόνο και εμποδίζουν το σχηματισμό νέου. (170) Το μπλε φως σε διαφορετικά μήκη κύματος μπορεί να προκαλέσει ποικίλο βαθμό ενδοκυτταρικού οξειδωτικού στρες στους δερματικούς ινοβλάστες και μειωμένο πολλαπλασιασμό (150) οδηγώντας στην πρόωρη φωτογήρανση του δέρματος.



Παρόμοια μελέτη ανέφερε ότι το μπλε-ιώδες φως σε μικρότερα μήκη κύματος (410, 420 nm) έδειξε έντονη τοξικότητα στους ινοβλάστες του ανθρώπινου δέρματος, ενώ το μπλε φως σε μεγαλύτερα μήκη κύματος (453, 480 nm) δεν επηρέασε τη βιωσιμότητα των κυττάρων. (168) Σύμφωνα με τον Solano, (7) τα ROS οδηγούν σε φλεγμονή και επιτάχυνση της κυτταρικής γήρανσης καταστρέφοντας τη δομή της δερματικής μήτρας, ιδιαίτερα την αποικοδόμηση του κολλαγόνου και της πρωτεογλυκάνης.

#### **2.14.2.9. Αλλαγές στη μελάγχρωση**

Πρόσφατες μελέτες (171) έχουν δείξει ότι η ακτινοβολία με μπλε φως προκαλεί υπερμελάγχρωση στο δέρμα παρόμοια με την UVA. (132) Συνέπεια αυτού μπορεί να είναι κηλίδες υπερμελάγχρωσης (98), η οποία είναι ορατό σημάδι φωτογήρανσης (172) ή κηλίδες ηλικίας. (173) Η μελάγχρωση του δέρματος που προκαλείται από το μπλε φως είναι πιο επίμονη από τη μελάγχρωση που προκαλείται από την ακτινοβολία UVA και παρατηρείται στους φωτότυπους δέρματος IV έως VI, αλλά όχι στον φωτότυπο II. (132)

#### **2.14.2.10. Αλλαγές στον κιρκάδιο ρυθμό και καθυστέρηση στην αποκατάσταση βλαβών**

Το μπλε φως στα 460 nm αναστέλλει σημαντικά τη μελατονίνη, η οποία επηρεάζει τους κιρκάδιους ρυθμούς (1) και δημιουργεί βλάβες στα κύτταρα του δέρματος.

Στα 410 nm μειώνει τη μεταγραφή PER1 στα κερατινοκύτταρα το οποίο είναι ένα γονίδιο ρολογιού, που εμπλέκεται στον κιρκάδιο ρυθμό όπου τα κύτταρα του δέρματος είναι σε θέση ελέγχουν την έκφραση του ανάλογα με την αίσθηση του φωτός. Αυτό ενεργοποιεί τα κύτταρα να «νομίζουν» ότι είναι μέρα ακόμα και τη νύχτα με αποτέλεσμα να διαταράσσεται ο νυχτερινός ρυθμός των κυττάρων του δέρματος, κάτι που είναι σημαντικό για την αναγέννηση και την επισκευή τους. (1)

#### **2.14.2.11. Επίδραση στο ενδοπλασματικό δίκτυο και αυτοφαγία**

Η μελέτη του Lee (174) είναι η πρώτη αναφορά για τις σχέσεις μεταξύ του οξειδωτικού στρες, του στρες του ενδοπλασματικού δικτύου ER, της αυτοφαγίας και της απόπτωσης σε τραυματισμό δέρματος που προκαλείται από το μπλε φως. Το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (ER) και η αυτοφαγία είναι δύο μηχανισμοί με τους οποίους τα κύτταρα αντιστέκονται σε εξωτερικούς παράγοντες παρεμβολής και διατηρούν την ομοιόσταση και τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων, ενώ και οι δύο μπορούν να επηρεάσουν την απόπτωση τους (174)

Επιπλέον, το μπλε φως στα 435 nm - 445 nm, και 8000 lx, για 6-24 ώρες ενεργοποιεί την αυτοφαγία στα κύτταρα του δέρματος, η οποία εντείνει τον κυτταρικό θάνατο. Αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι το μπλε φως επάγει την ενεργοποίηση της σηματοδότησης του άξονα καταπόνησης-αυτοφαγίας-απόπτωσης των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS)-ER, η οποία προκαλεί περαιτέρω τραυματισμό του δέρματος και απόπτωση. (174)

#### **2.14.2.12. Επίδραση στη δομή και στην ελαστικότητα του δέρματος**

Η έκθεση του δέρματος στα 415 nm για 18 λεπτά στα 5 mW/cm<sup>2</sup>, προκαλεί κατακερματισμό των ινών στο άνω χόριο (Εικ. 2.15) (10). Αυτό το αποτέλεσμα επιβεβαίωσε ότι το φως στα 415 nm διεισδύει μέχρι το χόριο και μπορεί να βλάψει τη δομή και την ελαστικότητά του, υποστηρίζοντας την ανάγκη ανάπτυξης στρατηγικών προστασίας του δέρματος, συμπεριλαμβανομένης της προστασίας από το ορατό φως. (107)

Στην μελέτη του Jo, (24) χρησιμοποιήθηκε δόση φωτός περίπου 269 J/cm<sup>2</sup>, που ισοδυναμεί με περίπου 38 ημέρες έκθεσης σε μπλε φως εσωτερικού χώρου. Οι αλλαγές του δέρματος λόγω του μπλε φωτός επιβεβαιώθηκαν υπό συνθήκες 360 J/cm<sup>2</sup>, 269 J/cm<sup>2</sup> και 180 J/cm<sup>2</sup>. (24)

## **2.15. ΝΕΟΤΕΡΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΑΙΣΘΗΤΙΚΩΝ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΤΟ BLUE LIGHT**

Ενώ το δέρμα μπορεί να προστατευθεί από το στρες σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο, η επίμονη έκθεση στο μπλε φως επηρεάζει αυτή την προστατευτική ικανότητα. Κρίνεται αναγκαία η τακτική εφαρμογή ενός αντηλιακού που λειτουργεί ως αποτελεσματική προστατευτική ασπίδα έναντι της ηλιακής ακτινοβολίας. Ως εκ τούτου, μια πλήρης αντηλιακή προστασία που λειτουργεί ως φραγμός και μπορεί να εξουδετερώσει το οξειδωτικό στρες είναι το κλειδί για την προστασία του δέρματος. (107)

### **2.15.1. Φίλτρα προστασίας**

#### *Διοξείδιο του τιτανίου $TiO_2$*

Το διοξείδιο του τιτανίου ( $TiO_2$ ) μπλοκάρει αποτελεσματικά το μπλε φως (456 nm) σε αντίθεση με τα οργανικά φίλτρα όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της μελέτης του Jo (175).

Δοκίμασαν και σύγκριναν πέντε προϊόντα που είχαν παρασκευαστεί από το Amorepacific R&D Center και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το προϊόν που περιέχει διοξείδιο του τιτανίου ( $TiO_2$ ) παρουσίαζε 1.15 φορές αυξημένη ικανότητα μπλοκαρίσματος της μπλε ακτινοβολίας συγκριτικά με άλλα προϊόντα. Για τη μελέτη αναπτύχθηκε μια νέα κλινική συσκευή μπλε φωτός (ABC device<sup>TM</sup>; Amorepacific, Live cell Instrument) χρησιμοποιώντας LED, η οποία εκπέμπει φως με κορυφή στα 456 nm και πλήρες πλάτος στο μισό μέγιστο 20 nm. (175)

Είναι σημαντικό ότι αυτή η συσκευή επιτρέπει σε κάθε θύρα να ρυθμιστεί σε διαφορετικές συνθήκες φωτός, επιτρέποντας την αντικειμενική, ποσοτική αξιολόγηση της επίδρασης του μπλε φωτός στο δέρμα, καθώς και την αποτελεσματικότητα των αναστολέων μπλε φωτός. (175).

Επίσης, στην μελέτη χρησιμοποιήθηκε και η τιμή PB ως δείκτης για τον καθορισμό της ικανότητας αποκλεισμού του μπλε φωτός των προϊόντων. Η τιμή PB των ελεγμένων προϊόντων

υπολογίζεται με βάση την ελάχιστη επίμονη δόση σκουρόχρωμης χρωστικής (MPPD), ως ο λόγος του MPPD<sub>p</sub> (προστατευμένου δέρματος) προς το MPPD<sub>u</sub> (μη προστατευμένου δέρματος). Για πρώτη φορά, αναπτύχθηκε μια κλινική μέθοδος που μπορεί να αξιολογήσει αντικειμενικά τα προϊόντα που διεκδικούν τον όρο προστασία από το μπλε φως. (175).

Οι ενδείξεις αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως οδηγός για την ανάπτυξη αποτελεσματικών σκευασμάτων προστασίας που θα αξιοποιούνται από άτομα που εκτίθενται συχνά στη μπλε ακτινοβολία. (175)

#### ***Σύνθεση (4,5% ΥΙΟ, κίτρινου οξειδίου του σιδήρου)***

Στην μελέτη του Ruvalo, (176) αναπτύχθηκε μια μέθοδος απορρόφησης *in vitro* για τον προσδιορισμό της προστασίας που παρέχεται από μια δοκιμαστική σύνθεση που περιέχει 4,5% ΥΙΟ (κίτρινου οξειδίου του σιδήρου) χρησιμοποιώντας ένα φάσμα δράσης IPD UVA-VIS. Το σκεύασμα δοκιμής αποτελούνταν από ένα γαλάκτωμα σιλικόνης σε νερό που περιείχε 4,5% κίτρινο οξύδιο σιδήρου (ΥΙΟ) διεσπαρμένο στη φάση σιλικόνης. Μετά την ανάπτυξη της μεθόδου *in vitro* και *in vivo*, σε μελέτη με 10 φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές με φωτότυπους δέρματος Fitzpatrick IV έως VI, η οπτική σύγκριση έδειξε ότι η περιοχή που προστατεύεται με ΥΙΟ παρουσιάζει πολύ λιγότερη μελάγχρωση από την καθημερινή έκθεση στο ορατό φως. (176)

#### ***Οργανικό φίλτρο BDBP***

Επίσης, η προσθήκη του νέου οργανικού φίλτρου BDBP [bis-(diethylaminohydroxybenzoyl benzoyl) piperazine] στη μελέτη του Lawrence, (177) έδειξε σχεδόν πλήρη προστασία έναντι της μελάγχρωσης, με απορρόφηση μεταξύ 350 nm και 425 nm. Το BDBP είναι ένα νέο φίλτρο UVR οργανικών νανοσωματιδίων της BASF ( GmbH, Grenzach-Wyhlen, Γερμανία) και έχει θεωρηθεί ασφαλές από την Επιστημονική Επιτροπή για την Ασφάλεια των Καταναλωτών (SCCS) της Ευρωπαϊκής Επιτροπής (EC), με μέγεθος σωματιδίων 75 nm ± 28 nm. Αυτά τα δεδομένα είναι σημαντικά, καθώς απαιτείται καλύτερη προστασία στην περιοχή UVR/VL για την πρόληψη της ανεπιθύμητης μελάγχρωσης και απαιτούνται βελτιωμένα πρωτόκολλα δοκιμών *in vivo* και *in vitro* για την πλήρη αξιολόγηση της πρόληψης της βλάβης που προκαλείται από την ηλιακή ακτινοβολία. (177)

### ***Προσθήκη χρωστικών οξειδίου του σιδήρου***

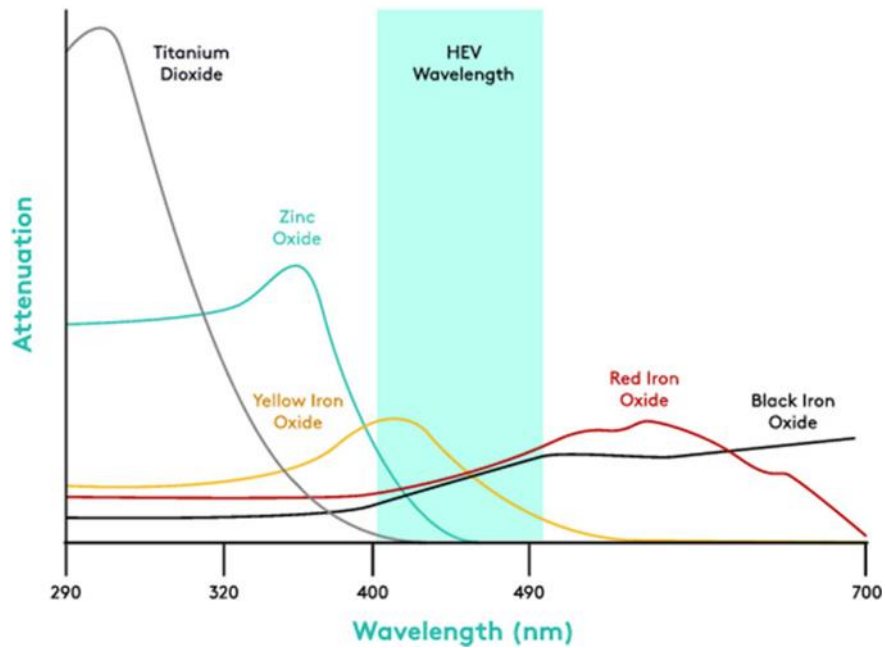
Πιο πρόσφατα, μια μελέτη σε ένα αντηλιακό με ορατές χρωστικές οξειδίου του σιδήρου (κίτρινο, κόκκινο, μαύρο και άσπρο) και φίλτρα UVR έδειξε μειωμένη μελάγχρωση. (178) Το σκεύασμα όμως απέκλειε ολόκληρη την ορατή περιοχή και δεν είναι σαφές το πόσο καλλυντικά αποδεκτό θα ήταν αυτό, ιδιαίτερα σε πιο σκούρο φωτότυπο FST. Αντίθετα, μια άλλη μελέτη διερεύνησε σκευάσματα που περιέχουν οξείδιο του σιδήρου και βρήκε έναν διπλό ρόλο τόσο στην πρόληψη της μελάγχρωσης που προκαλείται από το ορατό φως όσο και στην κάλυψη της υπάρχουσας μελάγχρωσης σε άτομα με FST III και άνω. (169)

Το Μεθυλενο δις-βενζοτριαζολυλ τετραμεθυλβουτυλφαινόλη (Parsol® Max, Το DSM) (179) είναι ένα φωτοσταθερό φίλτρο ευρέος φάσματος που αποδείχθηκε ότι παρέχει προστασία από το μπλε φως. (180) Δεν είναι εγκεκριμένο φίλτρο UV στις Ηνωμένες Πολιτείες, ωστόσο, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συστατικό καλλυντικών έως και 0,3%. (179)

Το οξείδιο του Ψευδαργύρου (Parsol® ZX, DMS) και το διοξείδιο του τιτανίου (Parsol® TX) είναι ανόργανα φίλτρα υπεριώδους ακτινοβολίας, τα οποία επίσης έχουν βρεθεί ότι είναι αποτελεσματικά έναντι των βλαβών από το μπλε φως. (181) Το οξείδιο του ψευδαργύρου χρησιμοποιείται επίσης και ως τοπικό καταπραϋντικό και προστατευτικό του δέρματος, μετά από τραυματισμό ή ερεθισμό. Μαζί με το διοξείδιο του τιτανίου θεωρούνται ασφαλή συστατικά τόσο στην εγκυμοσύνη όσο και στο βρεφικό δέρμα, καθώς δεν διεισδύουν βαθύτερα στην επιδερμίδα. (182)

Σύμφωνα με την μελέτη του Bernstein, (181) διαπιστώθηκε ότι τα οξείδια του σιδήρου βελτίωσαν την αποτελεσματικότητα προστασίας από το μπλε φως ενός αντηλιακού που περιέχει πολυλειτουργικά επικαλυμμένα σωματίδια οξειδίου ψευδαργύρου και διοξειδίου του τιτανίου. Τα Οξείδια του σιδήρου ενίσχυσαν επίσης την αισθητική εμφάνιση των προϊόντων μέσω της εξουδετέρωσης του μπλε χρώματος που δημιουργείται από το TiO<sub>2</sub>. (181) Τα αποτελέσματα της έρευνας απέδειξαν ότι τα αντηλιακά σκευάσματα με οξείδια του σιδήρου βοηθούν στη θεραπεία του μελάσματος και αποτρέπουν την υπερμελάγχρωση σε ασθενείς με μέλασμα συμπεριλαμβανομένων ατόμων με σκουρόχρωμο δέρμα (τύποι δέρματος Fitzpatrick IV-VI).

## A Balanced Mineral Blend For Effective HEV Shielding



Εικ.2.5 Εξασθένηση μήκους κύματος τριών οξειδίων σιδήρου. Και τα τρία οξείδια σιδήρου παρείχαν προστασία από το φως HEV με τη μεγαλύτερη εξασθένηση να εμφανίζεται στα μικρότερα μήκη κύματος. (181)

[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jocd.13007?mc\\_cid=42142ba733&mc\\_eid=2da13ae2fa](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jocd.13007?mc_cid=42142ba733&mc_eid=2da13ae2fa)

Πίνακας 2.2 Τιμές ποσοστιαίας εξασθένησης για επιλεγμένα μήκη κύματος HEV (23)  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jocd.13803>

attenuation	% HEV		
	415 nm	440 nm	465 nm
SPF 35 (titanium dioxide 7.9%, zinc oxide 6.7%, and black (CI 77 499), yellow (CI 77 492), and red (CI 77 491) iron oxides) <sup>a</sup>	85.6	82.2	79.5
SPF 50 (titanium dioxide 11.6%, zinc oxide 8.6%, and black (CI 77 499), yellow (CI 77 492), and red (CI 77 491) iron oxides) <sup>b</sup>	83.7	78.9	74.7
SPF 50 (titanium dioxide 11.6%, zinc oxide 8.6%, and black (CI 77 499), yellow (CI 77 492), and red (CI 77 491) iron oxides) <sup>c</sup>	82.0	76.8	71.9
No sunscreen <sup>d</sup>	3.9	4.7	4.9

a Total Eye® 3-in-1 Renewal Therapy, SPF 35.

b All Calm® Clinical Redness Corrector, SPF 50.

c Even Up® Clinical Pigment Perfector®, SPF 50.

d Pep Up® Collagen Renewal Face & Neck Treatment.

Τα επί του παρόντος διαθέσιμα οργανικά (χημικά) φίλτρα δεν προσφέρουν καμία προστασία, από το ορατό φάσμα σε σχέση με τα χρωματισμένα προϊόντα που περιέχουν χρωστικό διοξείδιο του τιτανίου και οξείδια σιδήρου, τα οποία έχουν αποδειχθεί αξιόπιστα στη μείωση της υπερμελάγχρωσης, λόγω των σχετικών φασμάτων απορρόφησης που εκτείνονται στη ζώνη κύματος του ορατού φωτός. (183)

Παρόλο που τα ανόργανα φίλτρα υπεριώδους ακτινοβολίας, όπως το οξείδιο του ψευδαργύρου (ZnO) και το διοξείδιο του τιτανίου (TiO<sub>2</sub>), είναι σε θέση να αντανακλούν και να διασκορπίζουν φωτόνια ορατού φωτός και θεωρούνται ότι έχουν καλό προφίλ ασφάλειας, γίνονται λιγότερο αποτελεσματικά στην προστασία από το ορατό φως όταν είναι σε νανομεγέθη. (184)

Συμπερασματικά τα αντηλιακά που περιέχουν διοξείδιο του τιτανίου, οξείδια σιδήρου και οξείδιο του ψευδαργύρου μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την προστασία από τις βλαβερές συνέπειες του μπλε φωτός ως μέρος μιας στρατηγικής προστασίας κατά τη διάρκεια της ημέρας (185) και σύμφωνα με τη μελέτη του Dumbuya, (169) τα σκευάσματα που περιέχουν FeO είναι τα πιο αποτελεσματικά στην πρόληψη της μελάγχρωσης που προκαλείται από το ορατό φως παρουσιάζοντας υψηλότερο VL-PF σε σύγκριση με ένα αντηλιακό μη χρωματισμένο με SPF50+.

Τα οξείδια του σιδήρου χρησιμοποιούνται για να δώσουν χρώμα στα ορυκτά αντηλιακά και περιλαμβάνουν το κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), το κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (Fe(OH)<sub>3</sub>/FeOOH) και το μαύρο οξείδιο του σιδήρου (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>). (169)

Τα ανόργανα φίλτρα ενσωματώνονται συνήθως στα τελικά προϊόντα ως σωματίδια νανομεγέθους για τη βελτίωση της καλλυντικής φόρμουλας ωστόσο, λόγω της μικρής τους διαμέτρου, δεν ανακλούν το ορατό φως. (186)

### ***TriAsorB***

Το πρόσφατα αναπτυγμένο οργανικό φίλτρο TriAsorB προστατεύει το δέρμα από την ηλιακή ακτινοβολία με μήκη κύματος που κυμαίνονται από UVR έως HEV/μπλε φως και έχει ένα καλό προφίλ ανθρώπινης και περιβαλλοντικής ασφάλειας. (187)

Επιπλέον, ο συνδυασμός αυτού του φίλτρου με τρία άλλα φίλτρα υπεριώδους ακτινοβολίας σε μια νέα σύνθεση αντηλιακού έχει αποδειχθεί ότι παρέχει φωτοπροστασία ευρέως φάσματος από την ηλιακή ακτινοβολία UV σε Vis/IR, με ειδική δράση ενάντια στις οξειδωτικά δημιουργούμενες βλάβες στο κυτταρικό DNA που προκαλούνται από το μπλε φως. (187) Οι φυσικοχημικές ιδιότητες της δραστικής ουσίας, 5,6,5',6'-τετραφαινυλ-3,3'-(1,4-φαινυλενο)δισ[1,2,4-τριαζίνη], έχουν χαρακτηριστεί πλήρως από πυρηνική μαγνητική συντονισμού (NMR), φασματομετρία μάζας (MS) και φασματοσκοπία IR και UV, με τις λεπτομέρειες να είναι διαθέσιμες στην έκθεση της Ευρωπαϊκής Επιστημονικής Επιτροπής για την Ασφάλεια των Καταναλωτών (SCCS). (187)

Τα δεδομένα σταθερότητας έδειξαν ότι η ουσία δεν ήταν φωτοευαίσθητη και οι κοκκομετρικές αναλύσεις αποκάλυψαν ότι τα σωματίδια του δραστικού συστατικού βρίσκονται εκτός του



εύρους ναοκλίμακας (>100 nm), το οποίο είναι προγνωστικό για χαμηλό ρυθμό διείσδυσης μέσω του δέρματος. (187)

Μετά από προκλινικές μελέτες, ECHA (European Chemicals Agency), το TriAsorB θεωρήθηκε ότι έχει πολύ χαμηλή τοξικότητα. Επιπλέον, δεν υπήρξαν ενδείξεις ερεθισμού του δέρματος, ευαισθητοποίησης ή φωτοευαισθητοποίησης σε δοκιμές in vitro και in vivo σε δείγματα ανθρώπινου δέρματος με χρήση TriAsorB σε συγκεντρώσεις έως και 25%. (188)

Καμία από τις δοκιμές που διεξήχθησαν, συμπεριλαμβανομένης της γονοτοξικότητας, της μεταλλαξιογένεσης, της τοξικότητας στην αναπαραγωγή και των αξιολογήσεων πυριτίου, δεν παρείχε ένδειξη ότι το TriAsorB εμφάνιζε γονιδιοτοξικό, μεταλλαξιογόνο ή ενδοκρινικό διαταράκτη στις ελεγχόμενες συγκεντρώσεις, ιδιαίτερα λόγω της πολύ χαμηλής διαλυτότητας της ένωσης. Συνοπτικά, το TriAsorB έχει κριθεί ασφαλές για καλλυντική χρήση και έχει εγκριθεί από την Ευρωπαϊκή SCCS για χρήση ως φίλτρο σε αντηλιακά προϊόντα έως 5% συγκέντρωση. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety). (188)

Τα φασματοφωτομετρικά πειράματα έδειξαν ότι το TriAsorB είχε επίσης σημαντική απορρόφηση στη φασματική περιοχή ορατού φωτός, και ειδικά στην περιοχή του μπλε, που εκτείνεται σε μήκη κύματος από 400 έως 450 nm και αποδείχθηκε ότι αντανακλά το μπλε φως, με μέγιστη κορυφή ανάκλασης στα 450 nm. (188)

Μελέτες σε αυτό το μοντέλο έδειξαν ότι η εφαρμογή του σκευάσματος TriAsorB (2 mg/cm<sup>2</sup>) προστάτευσε το DNA από προσομοιωμένη ηλιακή ακτινοβολία (SSR), μια μορφή φωτισμού που μιμείται το φάσμα UV και Vis φωτός του ηλιακού φωτός. (189) Επιπλέον, η ανοσοανίχνευση της 8-οξο-7,8-διυδρο-2'-δεοξυγουανωσίνης (8-oxodG), ενός βιοδείκτη της οξειδωτικά παραγόμενης βλάβης του DNA, έδειξε ότι το αντηλιακό φίλτρο TriAsorB παρέχει επίσης προστασία ενάντια στην οξείδωση που προκαλείται από το μπλε φως. Αν και απαιτούνται περαιτέρω κλινικές δοκιμές, αυτό το νέο αντηλιακό φίλτρο μπορεί να είναι χρήσιμο στην φωτοπροστασία του δέρματος. (25)

### ***Αντηλιακό (TDF® Blu Voile)***

Ένας άλλος παράγοντας αποκλεισμού του μπλε φωτός αποτελείται από το πολυμεθυλσιλσεσκιοζάνιο (PMSQ) και ένα διασταυρούμενο πολυμερές HDI/Trimethylol

hexyllactone σε συγκέντρωση 1%. Το PMSQ (πολυμεθυλσιλσεσκιοξάνιο) είναι ένα υβριδικό πολυμερές με καλή θερμική σταθερότητα λόγω της οργανικής του φύσης και χρησιμοποιείται λόγω της καλής βιοσυμβατότητας, της μη τοξικότητας και της χημικής του σταθερότητας. Το crosspolymer HDI/Trimethylol hexyllactone χρησιμοποιείται ως ενισχυτικό της αίσθησης για τη δημιουργία μιας αισθητικά ελκυστικής σύνθεσης για τη βελτίωση της εξάπλωσης στο δέρμα, την απορρόφηση της λιπαρότητας, τη μείωση της κολλώδους αίσθησης και της λιπαρότητας. (190)

Το αντηλιακό TDF® Blu Voile φάνηκε να έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα συσσώρευσης καρβονυλιωμένων πρωτεϊνών σε μοσχεύματα ανθρώπινου δέρματος. Αυτή η σημαντική προστασία επιβεβαιώθηκε από τον ποσοτικό προσδιορισμό των καρβονυλιωμένων πρωτεϊνών. Έδειξε επίσης καλύτερη προστατευτική αποτελεσματικότητα in vivo τόσο για την άμεση όσο και για την επίμονη μελάγχρωση που προκαλείται από το μπλε φάσμα του ηλιακού φωτός. Σε σύγκριση με το συμβατικό αντηλιακό ευρέος φάσματος, το αντηλιακό TDF® Blu Voile έχει σχεδιαστεί για να προσφέρει πιο ενδεδειγμένη και ολοκληρωμένη προστασία από την UV-A/UV-B και το μπλε φως. (190)

Συμπερασματικά, αυτά τα συστατικά είναι ικανά να απορροφούν το μήκος κύματος του μπλε φωτός ενώ αντανακλούν τα μεγαλύτερα μήκη κύματος του ορατού φωτός όπως το κόκκινο φως. Από την άλλη πλευρά, τα συμβατικά αντηλιακά ευρέος φάσματος δεν περιέχουν κανένα παράγοντα αποκλεισμού του μπλε φωτός και κανένα από τα επί του παρόντος διαθέσιμα οργανικά φίλτρα UV που αναφέρονται στη μονογραφία του FDA δεν προστατεύει από το VL. (190)

## 2.15.2. Εκχυλίσματα

Δεδομένης της τρέχουσας τάσης για φυσικά προϊόντα στα καλλυντικά, τα φυτικά εκχυλίσματα εμφανίζονται μεταξύ των πιο υποσχόμενων συστατικών για την ανάπτυξη προϊόντων περιποίησης δέρματος. (98)

### *Υδροξυτυροσόλη*

Η υδροξυτυροσόλη, εκχυλίζεται από καρπούς ελιάς και είναι ένα από τα πιο ισχυρά αντιοξειδωτικά που προέρχονται από τη φύση ως δεύτερος μεταβολίτης των φυτών. Παρουσιάζει δέκα φορές πιο έντονη αντιοξειδωτική δράση από το πράσινο τσάι και δύο φορές περισσότερη από το συνένζυμο Q10. (191)

Μελέτες έχουν δείξει ότι η υδροξυτυροσόλη και άλλα φυτικά εκχυλίσματα πλούσια σε αντιοξειδωτικά είναι αποτελεσματικά στη μείωση της επιβλαβούς επίδρασης της μπλε ακτινοβολίας στο δέρμα. Στα εργαστήρια προσδίδει προστατευτικά αποτελέσματα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο σε κερατινοκύτταρα και ινοβλάστες. Μειώνει το σχηματισμό ROS, μειώνει τα επίπεδα MMP-1 και MMP-12, διατηρεί την παραγωγή κολλαγόνου τύπου I, μειώνει το σχηματισμό 8-OHdG (δείκτης καταστροφής του DNA) και διατηρεί την έκφραση PCNA (δείκτης ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου ή της αντιγραφής του DNA), χωρίς να επηρεάζεται η βιωσιμότητα των κυττάρων. Επιπρόσθετα, λόγω της προσαρμοστικής της ικανότητας να επιβιώνει σε ένα εξαιρετικά οξειδωτικό περιβάλλον έχει την ικανότητα να προστατεύει το δέρμα από τις βλαβερές επιδράσεις του LED-BL (191)

Η προεπεξεργασία ανθρώπινων δερματικών κυττάρων με υδροξυτυροσόλη έδειξε προστατευτικές επιδράσεις στο οξειδωτικό στρες και στη διάσπαση των συστατικών της ECM, υποδηλώνοντας τα πιθανά οφέλη αυτής της θεραπείας στην φωτοπροστασία του δέρματος αλλά και στην επούλωση πληγών στο μέλλον. (191)

### *Deschampsia antarctica Edafence®, EDA*

Τα αποτελέσματα της μελέτης του Lorigio, (98) υποστηρίζουν ότι το φυσικό υδατικό εκχύλισμα, *Deschampsia antarctica Edafence®*, (EDA) είναι ένας πιθανός θεραπευτικός παράγοντας που θα μπορούσε να επιβραδύνει τη γήρανση του δέρματος προστατεύοντας τα κερατινοκύτταρα και τους ινοβλάστες από το τεχνητό μπλε φως των ψηφιακών συσκευών,

εξουδετερώνοντας τα πρόωρα σημάδια φωτογήρανσης. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι αποτρέπει το οξειδωτικό στρες, τη μελάγχρωση, τις αλλοιώσεις στη μιτοχονδριακή μορφολογία και το δυναμικό της κυτταρικής μεμβράνης, ενώ ταυτόχρονα προάγει τη βιωσιμότητα των κυττάρων που εκτίθενται στην τεχνητή ακτινοβολία μπλε φωτός.

### ***Εκχύλισμα ροδιού***

Το εκχύλισμα ροδιού και το ενεργό μόριο πουνικαλαγίνης μπορούν να μειώσουν τη δραστηριότητα της τυροσινάσης και την περιεκτικότητα μελανίνης στα μελανοκύτταρα. Προστατεύουν το ανθρώπινο δέρμα από τις βλαβερές επιδράσεις των ακτίνων UV και παρουσιάζουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες μειώνοντας σημαντικά την υπεροξειδωση των λιπιδίων. (47)

Στην μελέτη του Wang (47) παρασκευάστηκε μείγμα φυτικών εκχυλισμάτων αποτελούμενο από 0,01% ρόδι (*Punica granatum L.*), 0,01% osmanthus (*Osmanthus fragrans Lour.*) και 0,005% εκχύλισμα ελιάς (*Olea europaea L.*). Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία του μείγματος απέτρεψε αποτελεσματικά τις βλάβες του κολλαγόνου I και της ελαστίνης που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία, προστατεύοντας το ανθρώπινο δέρμα από τις βλαβερές επιδράσεις των ακτίνων UV και παρουσιάζει αντιοξειδωτικές, αντιγηραντικές και λευκαντικές ιδιότητες. (47)

Επιπλέον, οι πρώτες ύλες του μείγματος είναι ασφαλείς και εύκολο να ληφθούν. Αυτά τα πλεονεκτήματα δείχνουν ότι το μείγμα μπορεί να είναι καλό υποψήφιο για περαιτέρω ανάπτυξη ως φυσικό αντιοξειδωτικό και προϊόν φροντίδας δέρματος. (47)

### ***Συστηματική Χορήγηση***

Στη μελέτη του Xie (92), η από του στόματος λήψη εκχυλισμάτων πολλαπλών φυτών (*Cucumis melo*, *acerola*, λυοφιλοποιημένο φρούτο ελιάς, λυοφιλοποιημένο τζελ αλόης βέρα, εκχύλισμα σπόρων σταφυλιού και λυκοπένιο) όχι μόνο βελτίωσε την ενυδάτωση και ελαστικότητα του ανθρώπινου φωτογηρασμένου δέρματος, αλλά ενίσχυσε επίσης τις αντιοξειδωτικές δραστηριότητες, το πάχος της επιδερμίδας και την περιεκτικότητα σε κολλαγόνο στο μοντέλο φωτογήρανσης δέρματος ποντικού.

### **8-HsPLCB**

Από τη μελέτη του Ahn, (193) διαπιστώθηκε ότι ο ζωμός μυκηλιακής καλλιέργειας οκτώ παραδοσιακών εκχύλισμάτων βοτάνων που έχουν υποστεί ζύμωση με *Phellinus linteus* (8-HsPLCB) ανέστειλε τη δραστηριότητα της τυροσινάσης και την παραγωγή μελανίνης σε ινδικά χοιρίδια, υποδηλώνοντας την αποτελεσματικότητά του ως αναστολέα της υπερμελάγχρωσης από την υπεριώδη ακτινοβολία.

Το 8-HsPLCB εφαρμόστηκε τοπικά δύο φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες στο ραχιαίο δέρμα καφέ ινδικών χοιριδίων, το οποίο εκτέθηκε σε ακτινοβολία UV μία φορά την εβδομάδα για τρεις διαδοχικές εβδομάδες. Το αποτέλεσμα λεύκανσης δέρματος που προέκυψε ήταν εξίσου αποτελεσματικό με την αρμπουτίνη, που αποτελεί ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα καλλυντικά λεύκανσης του δέρματος. (193)

Στην ιστολογική εξέταση, οι θέσεις που υποβλήθηκαν σε αγωγή με 8-HsPLCB εμφάνισαν μειωμένη χρωστική ουσία ολικής μελανίνης (μαύρη κηλίδα) στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας των ινδικών χοιριδίων, υποδηλώνοντας ότι το αποτέλεσμα λεύκανσης πιθανότατα οφείλεται στην αναστολή της σύνθεσης μελανίνης από την τυροσινάση στα μελανοκύτταρα. (193)

### ***Pycnogenol®***

Το εκχύλισμα γαλλικού φλοιού θαλάσσιου πεύκου *Pinus pinaster* (PBE), με την καταχωρημένη εμπορική ονομασία *Pycnogenol®*, έχει μελετηθεί για τη φωτοπροστατευτική του ικανότητα έναντι της υπεριώδους και ορατής ακτινοβολίας, λόγω της αντιοξειδωτικής, αντιφλεγμονώδους και αντιμελανογόνου δράσης του. Φαίνεται πως μειώνει *in vitro* την παραγωγή μελανίνης ρυθμίζοντας την τυροσινάση και μειώνοντας μεσολαβητές που σχετίζονται με τη μελάγχρωση. (194)

### ***Pradosia mutisii***

Το *Pradosia mutisii* είναι μέλος της οικογένειας Sapotaceae του οποίου το έλαιο έχει χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά και για τη θεραπεία ουλών του δέρματος. Το μεθανολικό του εκχύλισμα (Pm-ME) περιέχει κουμαρικό οξύ και παρουσιάζει προστατευτική δράση έναντι της επαγόμενης από UVB ακτινοβολία. (195)

Επίσης, καταστέλλει την έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών (MMPs) και της κυκλοοξυγενάσης (COX)-2 (γονίδια που σχετίζονται με τη φωτογήρανση) στα κύτταρα HaCaT. (195)

Ως εκ τούτου, λόγω των αντιοξειδωτικών, αντιρυτιδικών, ενυδατικών, διεγερτικών και αντι-μελανογόνων δραστηριοτήτων του, το εκχύλισμα Pm-ME μπορεί να θεωρηθεί καλός υποψήφιος για την παρασκευή καλλυντικών προϊόντων που προορίζονται για την προστασία και την αποκατάσταση του δέρματος μετά από την έκθεση του στην υπεριώδη ακτινοβολία. (195)

### ***Rheum rhaponticum L. rhizome***

Φυτά από την οικογένεια Polygonaceae που είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικές ενώσεις στυλβενίου έχουν χρησιμοποιηθεί ως πηγή φωτοπροστατευτικών και προϊόντων λεύκανσης του δέρματος. Αυτές οι δραστικές ενώσεις στυλβενίου είναι φυτικοί δευτερογενείς μεταβολίτες που σχετίζονται δομικά με τη ρεσβερατρόλη, μια ένωση με καλά τεκμηριωμένες ισχυρές φωτοπροστατευτικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. (134)

Το εκχύλισμα ενός ασιατικού φυτού (*Rheum rhaponticum L. rhizome*) που είναι κοινώς γνωστό ως ραβέντι ή ραβέντι Σιβίρης έδειξε *in vitro* τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες έναντι της υπεροξειδωσης των λιπιδίων, της δέσμευσης ελεύθερων ριζών και των δράσεων κατά της τυροσινάσης. Ανέστειλε την παραγωγή IL-1α (Interleukin-1 alpha), TNF-α (tumor necrosis factor alpha), α-MSH (α-Melanocyte-stimulating hormone) και την δραστηριότητα κινάσης τυροσίνης σε μελανοκύτταρα που υποβλήθηκαν στην υπεριώδη ακτινοβολία. (134)

Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν τη συμπερίληψη του εκχυλίσματος *Rheum rhaponticum L. rhizome* σε καλλυντικά, αντηλιακά και προϊόντα περιποίησης δέρματος για την πρόληψη ή τη μείωση της φωτοφθοράς. Ωστόσο περαιτέρω κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για την υποστήριξη αυτών των ισχυρισμών. (134)

### ***Withania Somnifera***

Το εκχύλισμα ρίζας *Withania Somnifera* (Energinius, Gattefosse) προέρχεται από τη ρίζα ginseng και βοηθά τους ινοβλάστες να καταπολεμήσουν τις βλαβερές συνέπειες του τεχνητού ορατού φωτός. (196)

### ***Polypodium leucotomos, Fernblock®***

Ένα υδρόφιλο φυσικό εκχύλισμα από το *Polypodium leucotomos*, Fernblock® (FB), έχει αποδειχθεί ότι προστατεύει από τις βλαβερές συνέπειες της ακτινοβολίας του μπλε φωτός. Το FB είναι πλούσιο σε φαινολικές ενώσεις, όπως το κινναμικό, το φερουλικό και το χλωρογενικό οξύ μεταξύ άλλων, γνωστά για την αντιοξειδωτική τους δράση. (97)

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν δείξει ότι οι φωτοπροστατευτικές επιδράσεις του FB οφείλονται σε διαφορετικούς μηχανισμούς που περιλαμβάνουν την αναστολή της παραγωγής ROS, την πρόληψη της βλάβης του DNA, της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων και την πρόληψη της ενεργοποίησης προφλεγμονωδών παραγόντων. (97)

Τα αποτελέσματά έδειξαν ότι :

α) η προεπεξεργασία με Fernblock® αποτρέπει τον κυτταρικό θάνατο, την αλλαγή της μιτοχονδριακής μορφολογίας και τη φωσφορυλίωση της p38 (ένζυμο σημαντικό για τη διατήρηση της ομοιόστασης του ανθρώπινου δέρματος) σε ανθρώπινους δερματικούς ινοβλάστες που εκτίθεται στο μπλε φως.

β) το FB αύξησε τη βιωσιμότητα των κυττάρων και επανάφερε τη φυσιολογική μορφολογία τους.

γ) απέτρεψε την αύξηση του οξειδωτικού στρες και της μιτοχονδριακής βλάβης που προκαλείται από την τεχνητή ακτινοβολία μπλε φωτός. (97)

Επιπροσθέτως και τα αποτελέσματά από την μελέτη του González, (156) υποδεικνύουν ότι το FB θα μπορούσε να είναι μια προληπτική θεραπεία έναντι της κυτταρικής βλάβης του δέρματος και των αλλοιώσεων της ECM που προκαλούνται από την ακτινοβολία του ορατού φωτός και επομένως θα μπορούσε να είναι ευεργετική για την πρόληψη της φωτογήρανσης.

Στην ίδια μελέτη αναφέρθηκε ξανά ότι το FB αποτρέπει τις αλλαγές που προκαλούνται από το ορατό φως στη μορφολογία και τη βιωσιμότητα των ανθρώπινων ινοβλαστών, καθώς και στην έκφραση διαφορετικών συστατικών ECM, συμπεριλαμβανομένων των MMP-1, ινιδίων 1 και 2 και ελαστίνης. (156) Οι ινιδίνες 1 και 2 είναι τα κύρια συστατικά των εξωκυτταρικών μικροϊνιδίων και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό ελαστικών ινών. (197)

### 2.15.3. Αντιοξειδωτικά

Δεδομένης της στενής σχέσης μεταξύ του οξειδωτικού στρες που προκαλείται από το μπλε φως και της κυτταρικής βλάβης, είναι σημαντική η αντιοξειδωτική προστασία στην στρατηγική φωτοπροστασίας. Τα αντιοξειδωτικά είναι μόρια που σαρώνουν τις ελεύθερες ρίζες και τερματίζουν τις αλυσιδωτές αντιδράσεις που διαδίδουν τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS). (199)

Τα ενδογενή αντιοξειδωτικά και οι δεσμευτές των ελεύθερων ριζών περιλαμβάνουν τη γλουταθειόνη, το ουρικό οξύ, την α-τοκοφερόλη, το σκουαλένιο, το συνένζυμο Q10 και άλλα. Τα εξωγενή αντιοξειδωτικά που είναι επίσης δεσμευτές ελεύθερων ριζών, περιλαμβάνουν τη βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη), τη βιταμίνη C, τη λικοχαικόνη A. (14)

Η συμπλήρωση του δέρματος με τοπικά αντιοξειδωτικά μπορεί να αναπληρώσει τα εξαντλημένα επίπεδα αντιοξειδωτικών, τα οποία μπορούν να ενισχύσουν τη φυσική αντιοξειδωτική άμυνα του δέρματος. Σε αντίθεση με τα αντηλιακά, τα οποία δρουν στο ανώτερο στρώμα του δέρματος, τα τοπικά αντιοξειδωτικά διεισδύουν στο δέρμα για να σταθεροποιήσουν ή να απενεργοποιήσουν τις ελεύθερες ρίζες πριν βλάψουν τα κύτταρα. (14)

Τα τοπικά αντιοξειδωτικά εξουδετερώνουν τη βλάβη των ελεύθερων ριζών που προκαλούνται από το υπεριώδες φως (290-400nm), το ορατό φως (400-700nm) και την ακτινοβολία υπεριώθρων (>800nm) καθώς και άλλες περιβαλλοντικές προσβολές (π.χ. αιθαλομίχλη, όζον, σωματίδια) που τα αντηλιακά δεν μπορούν να εξουδετερώσουν. Τα τοπικά αντιοξειδωτικά είναι καθοριστικά για την προστασία και την επισκευή του δέρματος παρέχοντας πολλαπλά οφέλη για την υγεία του δέρματος. (199)

Πρόσφατα στοιχεία υποδεικνύουν ότι τα φυτικά αντιοξειδωτικά μπορούν να προστατεύσουν το δέρμα που εκτίθεται στο ορατό φως από το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από το ROS. (14)

Τα υδρόφιλα αντιοξειδωτικά, όπως η βιταμίνη C, προστατεύουν τα τμήματα των κυττάρων που περιέχουν νερό, τις εσωτερικές κυτταρικές δομές και το διάμεσο υγρό. Χρησιμοποιούνται λόγω των γνωστών δερματικών πλεονεκτημάτων της προαγωγής της σύνθεσης κολλαγόνου, των φωτοπροστατευτικών δυνατοτήτων έναντι της έκθεσης σε UVA/UVB και των δυνατοτήτων λεύκανσης του δέρματος. Τα υδρόφοβα αντιοξειδωτικά, όπως η βιταμίνη E,



προστατεύουν τα πλούσια σε λιπίδια κυτταρικά συστατικά, όπως η κυτταρική μεμβράνη σε όλα τα κυτταρικά επίπεδα του δέρματος. (200)

Τα ενζυματικά αντιοξειδωτικά, όπως η υπεροξειδική δισμουτάση υποστηρίζουν το εσωτερικό αμυντικό σύστημα του οργανισμού και προστατεύουν τα μιτοχόνδρια. (134)

Ο συνδυασμός diethylhexyl syringylidene malonate και βιταμίνης E έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός στην καταστολή του σχηματισμού ROS που προκαλείται από τις UVA και UVB σε 0,9% και 0,5%, αντίστοιχα, όταν προστίθενται σε αντηλιακά σκευάσματα. (201) Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν έναν πιθανό ρόλο των αντιοξειδωτικών στον έλεγχο της υπερμελάγχρωσης που προκαλείται από το VL και την UVA1.

Τα καροτενοειδή είναι φωτοπροστατευτικές, λιπόφιλες χρωστικές (κόκκινες, πορτοκαλί και κίτρινες) φυτικής προέλευσης με υψηλότερη συγκέντρωση στην επιφανειακή κεράτινη στιβάδα (SC) και συσσωμάτωση στην επιφάνεια του δέρματος, οι οποίες έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες. (202)

Παρουσιάζουν κυρίως μέγιστη απορρόφηση σε μήκη κύματος στην περιοχή του ορατού φωτός και αποικοδομούνται γρήγορα από την ακτινοβολία μπλε φωτός στο ανθρώπινο δέρμα *ex vivo* και *in vivo*, υποδεικνύοντας τον σχηματισμό ROS. (129).

Συνηθισμένα παραδείγματα καροτενοειδών περιλαμβάνουν καροτίνη, λουτεΐνη, ζεαξανθίνη, και το λυκοπένιο. Το β-καροτένιο, το λυκοπένιο και η λουτεΐνη από την ομάδα των καροτενοειδών μπορεί να αποτρέψουν την οξείδωση του μπλε φωτός. (149)

### ***LicochalconeA (LicA)***

Πρόσφατες μελέτες έχουν διερευνήσει άλλα τοπικά και από του στόματος αντιοξειδωτικά έναντι της UV καθώς και από τις φωτοφθορές που προκαλούνται από το ορατό φως. Το LicochalconeA (LicA), που εξάγεται από τις ρίζες του *Glycyrrhiza inflata*, έχει αναγνωριστεί ως πολύ ισχυρό αντιοξειδωτικό που αναστέλλει τη δημιουργία ROS που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία και έχει προστατευτική δράση στα δερματικά καροτενοειδή *in vivo*.

### ***Λουτεΐνη και Ζεαξανθίνη***

Μια άλλη πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα συμπληρώματα από το στόμα λουτεΐνης και ζεαξανθίνης οδήγησαν σε λεύκανση του δέρματος λόγω της αντιοξειδωτικής και φωτοπροστατευτικής τους δράσης. (8)

### ***Καροτενοειδή***

Τα καροτενοειδή, τα οποία είναι διαθέσιμα από το στόμα και τοπικά, βοηθούν στην πρόληψη του σχηματισμού ελεύθερων ριζών, της φλεγμονής και της εναπόθεσης χρωστικών μέσω της αναστολής της τυροσινάσης. Πρόκειται για κόκκινες, πορτοκαλί και κίτρινες χρωστικές ουσίες φυτών, οι οποίες έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Συνήθη παραδείγματα καροτενοειδών περιλαμβάνουν καροτίνη, λουτεΐνη, ζεα-ξανθίνη και λυκοπένιο. Πιο συγκεκριμένα το β-καροτένιο και το λυκοπένιο μπορούν να αποτρέψουν την οξείδωση που προκαλείται από το μπλε φως. (202)

### ***Πολυφαινόλες***

Οι πολυφαινόλες είναι μια άλλη κατηγορία αντιοξειδωτικών (ΑΟ) που εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες και αναστέλλουν την οξείδωση που καταλύεται από την τυροσινάση. Το πράσινο και το λευκό τσάι και το εκχύλισμα ροδιού περιέχουν πολυφαινόλες. (202)

### ***Εκχύλισμα ροδιού***

Μια μελέτη στην οποία 13 άτομα έλαβαν από του στόματος εκχύλισμα ροδιού που περιείχε πολυφαινόλες σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, βρήκε ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική μείωση της μελάγχρωσης στην ομάδα θεραπείας με πολυφαινόλη μετά από ακτινοβολία UV σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (203)

### ***H<sub>2</sub>S***

Το υδρόθειο (H<sub>2</sub>S) είναι ένας σημαντικός ενδοκυτταρικός αέριος μεσολαβητής, ανάλογος με το μονοξειδίο του αζώτου και το μονοξειδίο του άνθρακα, το οποίο συντίθεται στα κύτταρα από πολλαπλά ένζυμα. Τα τελευταία χρόνια, το H<sub>2</sub>S έχει αναγνωριστεί ότι έχει ουσιαστικό ρόλο στην παθοφυσιολογική διαδικασία διαφόρων ιστών και οργάνων στα θηλαστικά, ιδιαίτερα κατά του οξειδωτικού στρες και θα μπορούσε να καθαρίσει απευθείας τα ενδοκυτταρικά ανιόντα υπεροξειδίου και το υπεροξειδίο του υδρογόνου. (204)

Τα δεδομένα δείχνουν ότι το υδρόθειο (H<sub>2</sub>S) μπορεί να αναπτυχθεί ως προστατευτικός παράγοντας έναντι του μπλε φωτός καθώς αναστέλλει την οξειδωτική βλάβη, το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου (ER) και την αυτοφαγία τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*, ενώ παράλληλα προστατεύει το δέρμα από την απόπτωση και τον εκφυλισμό του. (204)

### ***Προσθήκη Licochalcone A (LicA) σε αντιηλιακό***

Η Licochalcone A (LicA) που εξάγεται από τις ρίζες του *Glycyrrhiza inflata* αναγνωρίστηκε ως πολύ ισχυρό αντιοξειδωτικό, αναστέλλοντας τη δημιουργία ROS που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία και ενεργοποιεί τον πυρηνικό παράγοντα Nrf2 ((nuclear factor-erythroid-2-related factor 2) σε πρωτογενείς ανθρώπινους ινοβλάστες. (166)

Η οδός σηματοδότησης Nrf2 έχει δείξει ανοδική ρύθμιση των αντιοξειδωτικών γονιδίων, αναστολή της φλεγμονής και βελτιωμένη μιτοχονδριακή λειτουργία. ακτινοβολία . *In vivo*, η τοπική θεραπεία με σκεύασμα SPF50 + που περιείχει LicA απέτρεψε σημαντικά την εξάντληση των ενδοδερμικών καροτενοειδών με ακτινοβολία VIS. (8)

### ***Ρεσβερατρόλη***

Η ρεσβερατρόλη έχει ισχυρές ενδοκυτταρικές αντιοξειδωτικές επιδράσεις στις ελεύθερες ρίζες και στους ινοβλάστες του ανθρώπινου δέρματος. Είναι ένας ισχυρό αντιοξειδωτικό κατά των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και αποτρέπει από τις αρνητικές επιδράσεις του μπλε φωτός. Οι συγγραφείς, (161) διαπίστωσαν ότι η προεπεξεργασία με 0,001% ρεσβερατρόλη μειώνει σημαντικά την παραγωγή ROS και τα επίπεδα κυτοκίνης .

### ***Σύνθεση με επιγαλλοκατεχίνη-3-γαλλική EGCG και υαλουρονικό οξύ***

Η επιγαλλοκατεχίνη-3-γαλλική (EGCG) είναι ένα αποτελεσματικό αντιοξειδωτικό, το πιο άφθονο διαθέσιμο στο πράσινο τσάι. Το EGCG έχει προσελκύσει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον λόγω των αντιοξειδωτικών, φωτοπροστατευτικών, αντιγηραντικών, και αντιφλεγμονώδων ιδιοτήτων του. (88)

Ωστόσο, η κλινική του χρήση έχει περιοριστεί λόγω της κακής συστηματικής απορρόφησής, της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας και της ισχυρής συστηματικής κάθαρσης κατά την από του στόματος χορήγηση. (88)

Το υαλουρονικό οξύ είναι ένα μη ερεθιστικό βιοπολυμερές που έχει αναφερθεί ως αποτελεσματικός αντιγηραντικός παράγοντας λόγω των ιδιοτήτων του όπως η επούλωση των πληγών, η επισκευή και η ενυδάτωση του δέρματος. (88)

Στην μελέτη του Avadhani, (88) έγινε η συν-ενθυλάκωση του EGCG και του HA σε ένα ενιαίο σύστημα νανο-τρανσφερωσικού φορέα φαρμάκου για τη λήψη των συνεργιστικών αντιοξειδωτικών και αντιγηραντικών οφελών και των δύο ενώσεων. Τα τρανσφερωσώματα είναι τροποποιημένα λιποσώματα που παρασκευάζονται με φωσφολιπίδια και ενεργοποιητές (όπως χολικό νάτριο (SC) και δεοξυχολικό νάτριο), τα οποία μπορούν να αυξήσουν αποτελεσματικά τη διείσδυση φαρμάκων και συστατικών στο δέρμα. (88)

Η βελτιστοποιημένη σύνθεση μεταφοράς σωματιδίων που περιέχει EGCG και HA (ETF20), έδειξε εξαιρετική αντιοξειδωτική δράση μειώνοντας την παραγωγή ROS, κατέστειλε το επίπεδο MDA (δείκτης της υπεροξειδωσίας των λιπιδίων) και παρουσίασε αμελητέα κυτταρική τοξικότητα. (88)

Η σύνθεση βρέθηκε επίσης ότι καταστέλλει το επίπεδο έκφρασης των MMP-2 και MMP-9 στα κύτταρα HaCaT (κυτταρικές σειρές ανθρώπινων κερατινοκυττάρων) σε σύγκριση με τα τυπικά ρετινοϊδή. Η ενθυλάκωση του HA στη σύνθεση αύξησε τόσο τη διείσδυση όσο και την εναπόθεση του EGCG στο δέρμα. (88)

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει τη χρησιμότητα των νανο-τρανσφερωσώματων (EGCG και HA) σε τοπικό σκεύασμα για την αξιοποίηση των πλεονεκτημάτων και των δυο συστατικών. Αυτά τα νανο-μεταφερωσώματα συμβάλλουν στην προστασία από την υπεριώδη ακτινοβολία και οι μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση βρίσκονται σε εξέλιξη. (88)

### ***Spanlastics με L-ασκορβικό οξύ (LAA)***

Το L-ασκορβικό οξύ (LAA) θεωρείται ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που προστατεύει το δέρμα από την πρόωρη γήρανση. Ως συμπράγοντας στη βιοσύνθεση κολλαγόνου, η βιταμίνη C παρέχει αντιγηραντική, αντιοξειδωτική και αντιρυτιδική δράση, ωστόσο είναι πολύ ευάλωτη στην οξείδωση σε υδατικά συστήματα. Η παγίδευση του L-ασκορβικού οξέος (LAA) μέσα στον υδρόφιλο πυρήνα των νανοκυστιδίων προστατεύει τη βιταμίνη από τα περιβάλλοντα υδατικά μέσα εμποδίζοντας την οξείδωση και την επακόλουθη αποδόμησή της. (205)

Κύριος στόχος της μελέτης του Elhabak, (205) ήταν η παγίδευση υψηλής δόσης βιταμίνης C σε ελαστικά νανοκυστίδια υψηλής διαπερατότητας ώστε να παρέχει τη μέγιστη σταθερότητα και αποτελεσματικότητα. Σε αντίθεση με τα λιποσώματα και τα νιοσώματα, τα spanlastics περιέχουν τασιενεργά στη σύνθεσή τους που χρησιμοποιούνται ως ενεργοποιητές άκρων για την αποσταθεροποίηση της λιπιδικής διπλοστοιβάδας, αυξάνοντας έτσι την παραμόρφωση της και ενισχύοντας τη διαδερμική απορρόφηση των συστατικών. (205)

Στην παρούσα μελέτη, τα spanlastics με LAA παρασκευάστηκαν επιτυχώς χρησιμοποιώντας τη μέθοδο έγχυσης αιθανόλης. Οι ιστοπαθολογικές μελέτες έδειξαν ότι τα spanlastics με LAA είχαν την πιο αποτελεσματική και καλά ανεκτή θεραπεία σε σύγκριση με το διάλυμα LAA. (205)

Επίσης, βελτίωσαν με επιτυχία τη σταθερότητα του LAA και τη διείσδυση του στα βαθύτερα στρώματα του δέρματος, την αντιοξειδωτική προστασία έναντι της φωτοφθοράς και την ενεργοποίηση της σύνθεσης κολλαγόνου. (205)

#### **2.15.4. Φυσικά συστατικά**

Σε σύγκριση με τις συνθετικές και επιβλαβείς ενώσεις, τα φυσικά προϊόντα είναι βιοδιασπώμενα και ήπια για το δέρμα. Για το λόγο αυτό, υπάρχει ενδιαφέρον για τη λήψη συστατικών προστιθέμενης αξίας, όπως βιοδραστικές ενώσεις που υπάρχουν σε φυτά, τρόφιμα, μανιτάρια, σπόρους, έντομα, φύκια και θαλάσσια ζώα για την ανάπτυξη νέων προϊόντων για την περιποίηση του δέρματος.

##### ***Ολιγοσακχαρίτη χιτοζάνης (COS)***

Σύμφωνα με τον Kong, (206) η τοπική εφαρμογή του ολιγοσακχαρίτη χιτοζάνης (COS), ιδίως σε δόση 200 mg/ml, συνέβαλε στην πρόληψη της ξηρότητας του δέρματος, της επιδερμικής υπερπλασίας, του σχηματισμού ρυτίδων, αυξάνοντας τις δραστηριότητες των αντιοξειδωτικών ενζύμων και καταστέλλοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών. (206)

Η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, κατά πάσα πιθανότητα λειτούργησε σε συντονισμό για την αναστολή της υπερβολικής αποικοδόμησης του κολλαγόνου μετά από ακτινοβολία με υπεριώδη ακτινοβολία. Συμπερασματικά, το COS μπορεί να χρησιμεύσει ως πολλά υποσχόμενος παράγοντας για την πρόληψη της φωτογήρανσης και την προαγωγή της υγείας του δέρματος. (206)

##### ***Oenanthе javanica***

Το σταγονίδιο του νερού (*Oenanthе javanica*), ένα πολυετές βότανο με χαρακτηριστικό άρωμα και γεύση, είναι ευρέως διαδεδομένο στην Ανατολική Ασία και την Ευρώπη. Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι εμφανίζει φωτοπροστατευτικά αποτελέσματα έναντι της διαταραχής και της φλεγμονής του κολλαγόνου που προκαλείται από την UVB, καταστέλλοντας τη δερματική βλάβη, αποτρέποντας την πάχυνση της επιδερμίδας και προστατεύοντας από την καταστροφή των δερματικών ιών κολλαγόνου. (207)

## ***Βότανα***

Πέντε ενδιαφέροντα βότανα αποτελούν επίσης τα *Brillantaisia cicatricosa* Lindau (Acanthaceae), *Chenopodium ugandae* (Aellen), Aellen (Chenopodiaceae), *Protea madiensis* Oliv. (Proteaceae) και *Sesamum angolense* Welw. (Pedaliaceae) λόγω της ιδιότητάς τους να αποτρέπουν τη μελανογένεση, καθώς λειτουργούν ως ισχυροί αναστολείς της τυροσινάσης. (208)

## ***Πεπτίδιο GHK (γλυκυλ-L-ιστιδυλ-L-λυσίνη)***

Το GHK (γλυκυλ-L-ιστιδυλ-L-λυσίνη) είναι ένα φυσικό πεπτίδιο που βρίσκεται στον ανθρώπινο ορό με επίπεδα κατά μέσο όρο 200 ng/ml στην ηλικία των 20 ετών, τα οποία μειώνονται κατά μέσο όρο στα 80 ng/ml έως την ηλικία των 60 ετών. Το μόριο έχει πολύ υψηλή συγγένεια για τον χαλκό και σχηματίζει τη χηλική ένωση GHK-Cu. (209)

Το πεπτίδιο καθώς και το χηλικό του Cu (II) έχουν αντιφλεγμονώδεις και αναδιαμορφωτικές ιδιότητες στους ιστούς. Είναι ενδιαφέρον, καθώς το GHK-Cu έχει αποδειχθεί ότι προάγει την αναδόμηση του δέρματος, την επούλωση και την αναγέννηση των πληγών καθώς έχει εξέχοντα αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα σε in vitro και in vivo μελέτες. (209)

## ***Νιασιναμίδη***

Οι βιταμίνες είναι επίσης δημοφιλή συστατικά στην προστασία του μπλε φωτός. Η Νιασιναμίδη, γνωστή ως βιταμίνη B3, έχει αντιοξειδωτική δράση και έχει αποδειχθεί αποτελεσματική κατά της υπερμελάγχρωσης που προκαλείται από τη φωτογήρανση. Επίσης είναι εξαιρετική επιλογή για την αύξηση της προστασίας των αντηλιακών στο ορατό φάσμα. (181)

## ***Αιθανολικό εκχύλισμα μαύρου ρυζιού***

Η θεραπεία με αιθανολικό εκχύλισμα μαύρου ρυζιού στα 100  $\mu\text{g mL}^{-1}$  σε ανθρώπινους δερματικούς ινοβλάστες αύξησε την έκφραση του μονοπατιού TGF- $\beta$  κατά 282,8% και ενίσχυσε τη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών Smad2/3 κατά 198,5% οδηγώντας στη σύνθεση του προκολλαγόνου τύπου 1. Αυτό το δημητριακό θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως πιθανή πηγή φαινολικών βιοδραστικών ενώσεων για την ανάπτυξη νέων καλλυντικών. (210)

### ***Βιοδραστικές ενώσεις από τρόφιμα***

Το Quinoa leachate (πολυφαινόλες), το Blackberry (ανθοκυανίνες), το Cacao powder (φλαβονοειδή), το Strawberry (φαινολικές ενώσεις), το Chestnut (φαινολικές ενώσεις), το Olive oil (ελαϊκά οξέα και πολυφαινόλες) είναι βιοδραστικές ενώσεις που προέρχονται από τρόφιμα με αντιγηραντική βιοδραστικότητα που έχουν την ικανότητα να μειώνουν την ενζυματική δραστηριότητα της τυροσινάσης, τα επίπεδα αντιδραστικών ριζών οξυγόνου, την έκφραση του MMP-1, MMP-3 και MMP-9 έχουν τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν ως φωτοπροστατευτικά συστατικά για την ανάπτυξη καλλυντικών προϊόντων. (210)

### ***Βιοδραστικές ενώσεις από φύκη***

Τα φύκη περιέχουν βιοδραστικές ενώσεις με δερματολογικές και καλλυντικές εφαρμογές. Οι πολυσακχαρίτες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αναστολή της δραστηριότητας της κολλαγενάσης και της ελαστάσης. (211)

Καφέ φύκη: Το Chnoospora minima<sup>7</sup>, το Ecklonia cava, το Sargassum fusiforme, το Sargassum ilicifolium, το Sargassum polycystum, το Sargassum polycystum, το Spatoglossum asperum, το Turbinaria conoides και το Undaria pinnatifida παρουσιάζουν λευκαντικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιγηραντικές και φωτοπροστατευτικές ιδιότητες. (211)

Κόκκινα φύκη: Το Corallina pilulifera, το Gelidium robustum, το Neoporphyra haitanensis, το Neopyropia yezoensis (formerly Porphyra yezoensis) και το Porphyra umbilicalis παρουσιάζουν αντιγηραντική, αντιοξειδωτική και φωτοπροστατευτική δράση. (211)

Πράσινα Φύκη: Το Ulva linza (formerly Enteromorpha linza), το Halimeda tuna, το Ulva intestinalis και το Ulva australis (formerly Ulva pertusa) παρουσιάζουν εξίσου αντιγηραντική και αντιοξειδωτική δράση. (211)

Οι φαινολικές ενώσεις, ως δευτερογενείς μεταβολίτες των φυκιών, μπορούν να παραχθούν σε υψηλή ποσότητα και ποιότητα. Οι πολυφαινόλες γνωστές ως φλωροτανίνες είναι κοινές τανίνες που βρίσκονται στα καφέ φύκη και είναι σημαντικά συστατικά του κυτταρικού τοιχώματος καθώς είναι υπεύθυνα για την προστασία από την υπεριώδη ακτινοβολία. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει τις νευροπροστατευτικές, αντιδιαβητικές, αντικαρκινικές, αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές δυνατότητες των φλωροτανινών. Τα

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



φύκια είναι επίσης εξαιρετική πηγή βιταμινών A, C, E, B1, B2 και B12 που έχουν ιδιαίτερη σημασία για το ανοσοποιητικό σύστημα καθώς και για το δέρμα και τον συνδετικό ιστό. Η χρήση μεταβολιτών φυκιών σε καλλυντικές και δερματολογικές εφαρμογές έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια, όσον αφορά τις καλλυντικές ιδιότητες. 50 είδη καφέ, 35 κόκκινα και 18 πράσινα φύκια έχουν αναφερθεί ότι έχουν πιθανές επιδράσεις στη φροντίδα του δέρματος. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα για τον εντοπισμό των ειδών φυκών που είναι διαθέσιμα και θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν ζητήματα ασφάλειας για την προσθήκη τους σε καλλυντικά σκευάσματα, καθώς ενδέχεται να περιέχουν βαρέα μέταλλα, υπολείμματα φυτοφαρμάκων, διοξίνες ή θαλάσσιες βιοτοξίνες. (211)

### ***Ecklonia stolonifera***

Το εκχύλισμα του καφέ φύκου *Ecklonia stolonifera* (ES) εμποδίζει την έκφραση και την έκκριση των MMP-1 και MMP-3 που διαδραματίζουν ζωτικούς ρόλους στην ανάπτυξη γήρανσης ινοβλαστών που ακτινοβολούνται με UVA. (212)

### ***Κουρκουμίνη (Cur)***

Η κουρκουμίνη (Cur), ένα βιοδραστικό φωτοχημικό και έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για τη θεραπεία δερματικών παθήσεων και την επούλωση τραυμάτων στην παραδοσιακή κινεζική ιατρική. Επιπλέον, μια μελέτη βασισμένη στη μοριακή βιολογία έδειξε ότι το Cur μπορεί να ασκήσει ανασταλτικά αποτελέσματα στην επαγόμενη από την UVB παραγωγή ROS και στην έκφραση MMPs in vitro. (46)

Επίσης έχει δειχτεί ότι το Cur μειώνει τη συσσώρευση των ROS και αποκαθιστά τη δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών αμυντικών ενζύμων, υποδεικνύοντας ότι μειώνει τη βλάβη που προκαλείται από την ακτινοβολία UVA στους ανθρώπινους δερματικούς ινοβλάστες μέσω της ενίσχυσης επούλωσης των ινοβλαστών. (46)

Επιπλέον, μπορεί να μειώσει το στρες του ενδοπλασματικού δικτύου που προκαλείται από την UVA, τη φλεγμονή και την αποπτωτική σηματοδότηση. (46)

### ***MDNC- Marine-Derived Natural Compounds***

Το άρθρο του Liu, (213) παρέχει μια εκτενή περιγραφή της πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με τη δυνατότητα των φυσικών ενώσεων που προέρχονται από τη θάλασσα (MDNC- Marine-Derived Natural Compounds) ως φωτοπροστατευτικών παραγόντων. Ορισμένοι MDNC έχουν τη δυνατότητα να αναπτύξουν σκευάσματα αποτελεσματικά ενάντια στη φωτογήρανση και στις φωτοφθορές που προκαλούνται από την υπεριώδη ακτινοβολία καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι οι φυσικές ενώσεις που προέρχονται από τη θάλασσα μπορούν να βελτιώσουν το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή και την απόπτωση, αποτρέποντας την επαγόμενη από την υπεριώδη ακτινοβολία αποικοδόμηση της εξωκυτταρικής μήτρας, την ανοσοκαταστολή και τη βλάβη του κυτταρικού DNA. (213)

Φωτοπροστατευτικές ιδιότητες έχουν επίσης φυσικές ενώσεις που σχετίζονται με τη ζωτική μελανίνη λόγω της ισχυρής απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας και του ορατού φωτός. Ενδιαφέρουσες αντιοξειδωτικές ουσίες συναντώνται και σε φυτά και βότανα, όπως η αλόη βέρα, τα εκχυλίσματα τομάτας ή κάκτου και το πράσινο τσάι. Επιπλέον, σημαντικοί δευτερογενείς μεταβολίτες βρίσκονται στο κόκκινο τριφύλλι, τη σόγια και την κάππαρη. (213)

### ***Μηχανισμοί Φωτοπροστασίας***

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην κατάλληλη φωτοπροστασία μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με τρεις μη αποκλειστικές διαδικασίες:

1) Διέγερση φυσικής προστασίας μέσω δράσης στα μελανοκύτταρα και στα γύρω κερατινοκύτταρα για την τόνωση της σύνθεσης της ενδογενούς μελανίνης και την επακόλουθη κατανομή της μέσω της μελανο-επιδερμικής μονάδας. Πιο συγκεκριμένα, δρουν διεγείροντας τη δραστηριότητα της τυροσινάσης και τις μελανογόνες πρωτεΐνες ή και την επακόλουθη μεταφορά των μελανοσωμάτων στα κερατινοκύτταρα. (7)

2) Χρήση βιοπολυμερών που σχετίζονται με φυσική μελανίνη ή μη πολυμερισμένα μόρια για την κάλυψη του δέρματος ως εξωτερική ασπίδα έναντι της ηλιακής βλάβης. Ωστόσο, ορισμένα από αυτά τα βιοπολυμερή μπορούν να διεισδύσουν εν μέρει στα επιδερμικά κερατινοκύτταρα. Όσον αφορά τη χρήση της φυσικής μελανίνης ως συστατικού στα αντηλιακά, είναι σαφές ότι όλες οι ευμελανίνες παρουσιάζουν φωτοπροστατευτικές ιδιότητες λόγω της ισχυρής

απορρόφησης της υπεριώδους ακτινοβολίας και του ορατού φωτός και των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων τους. Τα βέλτιστα αντιοξειδωτικά θα πρέπει να έχουν υψηλή απορρόφηση της υπεριώδους ακτινοβολίας αλλά με καλή σταθερότητα για να μην γίνονται φωτοευαισθητοποιητικά μετά την απορρόφηση του φωτός, ώστε να είναι μη τοξικά και να παρουσιάζουν διεισδυτικότητα στο δέρμα (7)

3) Διέγερση άλλων μηχανισμών του δέρματος που δεν σχετίζονται άμεσα με τη μελάγχρωση, αλλά εμπλέκονται στην επιβράδυνση της γήρανσης, τις οξειδωτικές και φλεγμονώδεις επιδράσεις της έκθεσης στον ήλιο. Η διατήρηση της ενυδάτωσης ή της προστασίας του κολλαγόνου αποτελούν κατά κάποιο τρόπο έναν μηχανισμό φωτοπροστασίας, ελαχιστοποιώντας τις ρυτίδες, τη χαλάρωση και την ηλιακή ελαστωση. (7)

Τα φυσικά προϊόντα από φυτά, βότανα και θαλάσσιους οργανισμούς περιλαμβάνουν ασκορβικό οξύ, τοκοφερόλες, καροτενοειδή, πολυφαινόλες και φλαβονοειδή και μπορούν να ενσωματωθούν στα αντιηλιακά προϊόντα. Η δράση των καροτενοειδών βασίζεται στην απορρόφηση της υπεριώδους ακτινοβολίας και στην απόσβεση του απλού οξυγόνου, οι πολυφαινόλες συνδυάζουν την απορρόφηση φωτός με το ROS απόσβεσης και οι τοκοφερόλες είναι μια οικογένεια αντιοξειδωτικών μορίων ιδιαίτερα αποτελεσματικών στην πρόληψη της οξείδωσης της κυτταρικής μεμβράνης. Τα αντιοξειδωτικά όπως το ασκορβικό δεν έχουν πηλεκτρόνια και μπορούν να οξειδωθούν εύκολα και γρήγορα από το ατμοσφαιρικό οξυγόνο, χάνοντας έτσι την αποτελεσματικότητά τους ως παράγοντες φωτοπροστασίας ενώ τα φυτικά εκχυλίσματα με φαινολικές και φλαβονοειδείς ενώσεις είναι πιο αποτελεσματικά. (7)

## 2.15.5. Φόρμουλες Φωτοπροστασίας - Αντιγήρανσης

### *Alto Defense Serum™*

Το Alto Defense Serum™ (WEL-DS; skinbetter science, Phoenix, Arizona) περιλαμβάνει μια ισορροπημένη αναλογία 19 υδατοδιαλυτών, ενζυματικών και λιποδιαλυτών αντιοξειδωτικών που επιλέγονται με στόχο την ολοκληρωμένη κυτταρική προστασία του δέρματος έναντι ευρέος φάσματος ελεύθερων ριζών. Πιο συγκεκριμένα περιλαμβάνει τα εξής: Chlorogenic acids, Coffee arabica leaf extract, Theobroma cacao seed extract (cocoa), Ergothioneine, Curcuma longa root extract (turmeric), Euterpe oleracea fruit extract (acai), Vitis vinifera seed extract (grape), Buddleja officinalis flower extract, Camellia sinensis leaf extract (green tea), Carnosine, Crocus sativus leaf extract (saffron), Olea europaea fruit extract (olive), Tetrahexyldecyl ascorbate, Tocopheryl acetate, Tocopherol, Glycyrrhiza glabra root extract (licorice), Superoxide dismutase (SOD), Ubiquinone (CoQ10), Arabidopsis thaliana extract. Προστατεύουν από την οξειδωτική βλάβη που προκαλείται από την υπεριώδη ακτινοβολία μειώνοντας το επίπεδο των ελεύθερων ριζών. Αναστέλλουν την υπεροξειδωση των λιπιδίων, την οξείδωση της γλουταθειόνης και παρέχουν μια συνολική προστασία του κυτταρικού DNA από την οξειδωτική βλάβη. (199)

Η μελέτη του McDaniel (199) καταδεικνύει την έμφυτη ικανότητα του WEL-DS να εξαλείφει τις ελεύθερες ρίζες εξουδετερώνοντας το υπεροξείδιο του υδρογόνου, να προστατεύει το δέρμα από τις οξειδωτικές επιδράσεις της UV ακτινοβολίας και να μειώνει τις ορατές επιπτώσεις της φωτοφθοράς του προσώπου. Το δέρμα φαίνεται να παρουσιάζει επίσης σημαντικά λιγότερο ερύθημα από την υπεριώδη ακτινοβολία, σε σύγκριση με το μη επεξεργασμένο ακτινοβολημένο δέρμα, υποδηλώνοντας ότι παρέχει ουσιαστική κυτταρική προστασία έναντι της βλάβης από τον ήλιο. (199)

Το WEL-DS έδειξε μέσες βελτιώσεις από την αρχική τιμή 37% στις λεπτές γραμμές και ρυτίδες, 17% στον τόνο του δέρματος, 13% στις δυσχρωμίες, 18% στο ερύθημα και 4% στο μέγεθος των πόρων του δέρματος ( Εβδομάδα 12). (199)

Προοδευτικές, ουσιαστικές βελτιώσεις στην εμφάνιση λεπτών γραμμών και ρυτίδων (39%), ερυθήματος (32%), τόνου δέρματος (27%), δυσχρωμίας (27%) και μεγέθους πόρων (21%) παρατηρήθηκαν από την έναρξη έως την Εβδομάδα 16. (199)

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

Συμπερασματικά, η θεραπεία με WEL-DS δείχνει πρώιμες, προοδευτικές βελτιώσεις στην εμφάνιση της γήρανσης του προσώπου, υποστηρίζοντας τη χρήση της ως θεραπεία για τη μείωση της βλάβης από τις ελεύθερες ρίζες στο δέρμα. (199)

Επιπλέον, μελλοντικές μελέτες που θα εξετάζουν τα αποτελέσματα της χρήσης πέραν των 16 εβδομάδων σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών θα έχουν αξία, καθώς η μεγαλύτερη διάρκεια χρήσης θα παρέχει πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του. (199)

#### ***Αντηλιακή σύνθεση με βιταμίνη E, βιταμίνη C, diethylhexyl syringylidene malonate, licochalcone A, και glycyrrhetic acid***

Η μελέτη του Lyons, (214) έδειξε ότι ένα αντιοξειδωτικό μείγμα που εφαρμόζεται τοπικά στο δέρμα που περιέχει μια μεταβλητή συγκέντρωση ενός απλού οξυγόνου (μηλονικό διαιθυλεξυλ syringylidene σε 1% και 2%), σταθερές συγκεντρώσεις βιταμίνης E (0,25%) και βιταμίνης C (0,01%) μπορεί να αναστείλει το ερύθημα στο φωτότυπο FST I έως III και να μειώσει τη μελάγχρωση στο φωτότυπο FST IV έως VI που προκαλείται από το VL και την UV-A1. (214)

#### ***Κρέμα νύχτας (NC) με νιασιναμίδη, υαλουρονικό οξύ, καρνοσίνη, πεπτίδια matricins, μελατονίνη***

Η κρέμα νύχτας (NC), που αποτελεί γαλάκτωμα λάδι σε νερό και περιέχει νιασιναμίδη, υαλουρονικό οξύ, καρνοσίνη, πεπτίδια matricins, μελατονίνη και εκχύλισμα από το μεσογειακό ανθοφόρο φυτό *Helichrysum italicum*, ενισχύει την ανάκτηση του δέρματος από το περιβαλλοντικό στρες. Η NC περιέχει επίσης ένα εκχύλισμα από το μεσογειακό ανθοφόρο φυτό *Helichrysum italicum* το οποίο έχει αποδειχθεί ότι έχει αντιφλεγμονώδη δράση καθώς και φωτοπροστατευτικά αποτελέσματα. (215)

Στην μελέτη του Granger (215) συμμετείχαν 117 άτομα όπου εφάρμοσαν κρέμα νύχτας στο πρόσωπό τους μία φορά τη νύχτα για έως και 12 εβδομάδες. Η κρέμα νύχτας μείωσε σημαντικά το οξειδωτικό στρες στο ανθρώπινο δέρμα *ex vivo*.

Κλινικά, οι τιμές ενυδάτωσης (+ 64,4%) και διαεπιδερμικής απώλειας νερού (TEWL) (- 10,0%) βελτιώθηκαν μέσα σε 1 ώρα χρήσης. Ο αριθμός των ρυτίδων μειώθηκε έως και 18,9% και οι αριθμοί καφέ και UV κηλίδων κατά 5,5% και 13,2% αντίστοιχα. Η ενόχληση που προκλήθηκε από το γαλακτικό οξύ μειώθηκε σημαντικά εντός 7 ημερών από τη χρήση, με το 86,7% των ατόμων να αναφέρει ότι το δέρμα τους εμφανίστηκε πιο ήρεμο. (215)

Επίσης, τα επίπεδα μελανίνης από το μπλε φως στη βασική στιβάδα της επιδερμίδας μειώθηκαν επίσης κατά 36% σε εκφυτεύματα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με NC πριν από την έκθεση σε BL και τα επίπεδα υαλουρονικού οξέος (HA) στην επιδερμίδα αυξήθηκαν κατά 70,1%. (215)

Μετά από 28 ημέρες εφαρμογής, η εφαρμογή της NC μείωσε τον αριθμό των ανοιχτών φαγεσώρων κατά 0,9% και τον αριθμό των κλειστών φαγεσώρων κατά 15,9%. Ο συνολικός αριθμός των μη φλεγμονωδών βλαβών μειώθηκε κατά 16,1%. Επίσης ο μέσος αριθμός, ο όγκος και το βάθος των ρυτίδων μειώθηκε σημαντικά, ενώ η σφριγηλότητα και η ελαστικότητα του δέρματος αυξήθηκε. Κλινικά, βοήθησε στην αναστροφή ορισμένων από τα βασικά σημάδια ηλικίας και φωτοφθοράς. (215)

Συμπερασματικά η κρέμα νύχτας (NC) ήταν καλά ανεκτή και αποδείχθηκε κατάλληλη για χρήση από άτομα με όλους τους τύπους δέρματος, συμπεριλαμβανομένων ατόμων με αντιδραστικά και ατοπικά δέρματα. Η απουσία οποιωνδήποτε δερματικών αντιδράσεων ή ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από περισσότερες από 4000 εφαρμογές της κρέμας νύχτας, σε τέσσερις ξεχωριστές κλινικές μελέτες είναι απόδειξη αυτού. (215)

### ***Καλλυντική κρέμα (o/w) με EAE (ethyl ascorbyl ether)***

Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η καλλυντική κρέμα (o/w) που περιέχει EAE (ethyl ascorbyl ether) μπορεί να βοηθήσει στην ανάκτηση του δέρματος από τις επιπτώσεις της μπλε ακτινοβολίας (456 nm). Η ερυθρότητα και ο δείκτης μελανίνης του δέρματος του σημείου εξέτασης που υποβλήθηκε σε θεραπεία με κρέμα EAE ήταν σημαντικά χαμηλότερα από το σημείο ελέγχου που δεν υποβλήθηκε σε θεραπεία μετά από επαναλαμβανόμενη εφαρμογή για 7 και 14 ημέρες. Αντίθετα η ελαστικότητα του δέρματος του σημείου εξέτασης που υποβλήθηκε σε θεραπεία με κρέμα EAE ήταν σημαντικά υψηλότερη μετά από επαναλαμβανόμενη εφαρμογή για 7 και 14 ημέρες. Συμπερασματικά, όταν η κρέμα EAE εφαρμόστηκε στο δέρμα για 1-2 εβδομάδες, το

δέρμα ανέκαμψε συνολικά. Επανήλθε η ελαστικότητα του δέρματος, αυξήθηκε η φωτεινότητα και μειώθηκαν τα επίπεδα ερυθρότητας και υπερμελάγχρωσης. (24)

## 2.16. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

### 2.16.1. Μεσοθεραπεία

Η ενδοδερμική θεραπεία, γνωστή ως μεσοθεραπεία, είναι η τεχνική που χρησιμοποιείται για την έγχυση συστατικών στο επιφανειακό στρώμα του δέρματος. Η μεσοθεραπεία είναι μια ασφαλής και σχετικά ανώδυνη μη χειρουργική επέμβαση. Η διαδικασία περιλαμβάνει τη χορήγηση μείγματος ή κοκτέιλ διαφορετικών ενώσεων (φυτικά εκχυλίσματα, θρεπτικά συστατικά, ένζυμα, βιταμίνες, αμινοξέα και άλλες βιοδραστικές ουσίες) στο χόριο ή στο υποδόριο στρώμα. Έχουν χρησιμοποιηθεί ποικίλες τεχνικές. Οι νεότερες τεχνικές χωρίς βελόνα και μικροβελόνες είναι λιγότερο επεμβατικές. Τα συστατικά του επιλεγμένου μεσοκοκτέιλ εξαρτώνται από την ένδειξη και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στο αποτέλεσμα. (216)

Η μεσοθεραπεία χωρίς νυγμό, όπως η μέθοδος της ηλεκτροδιάτρησης (Electroporation) χρησιμοποιείται για να εισχωρήσει θρεπτικά συστατικά στα βαθύτερα στρώματα της επιδερμίδας. Η συσκευή, η οποία παράγει ηλεκτρικό ρεύμα υψηλής συχνότητας, αυξάνει προσωρινά τη διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης και διεγείρει το σχηματισμό νανοπόρων (υδρόφιλα κανάλια) παρέχοντας πιο αποτελεσματική μεταφορά στα κύτταρα και την καλύτερη αφομοίωση των δραστικών ουσιών. Η συχνότητα, ο τύπος και η διάρκεια της ηλεκτροδιάτρησης προσαρμόζονται ξεχωριστά στο πρόβλημα και στο σημείο θεραπείας. (217)

Η μεσοθεραπεία με μικροβελόνες (microneedling) είναι μια φυσική μέθοδος που προάγει τη διείσδυση των δραστικών ουσιών. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, γίνονται μικροδιατρίψεις σε μια επιλεγμένη περιοχή του προσώπου. Ως αποτέλεσμα, σχηματίζονται μικροκανάλια μέσω των οποίων οι δραστικές ουσίες διεισδύουν στα βαθύτερα στρώματα της επιδερμίδας αυξάνοντας την αποτελεσματικότητά τους, ενώ παράλληλα διεγείρονται οι διαδικασίες αυτοανανέωσης του δέρματος. Οι μικροτραυματισμοί που σχηματίζονται διεγείρουν τα αιμοπετάλια να εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι, με τη σειρά τους, προάγουν τον μηχανισμό αυτο-επούλωσης της επιδερμίδας μέσω της επιτάχυνσης του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των κυττάρων του δέρματος και των ινοβλαστών. (217)



Η μελέτη των Zasada, (217) επιβεβαιώνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα και των δυο τεχνικών, στην βελτίωση του δέρματος, στην μείωση των λεπτών γραμμών και στην αυξημένη ελαστικότητα.

Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν παρόμοια αποτελέσματα των δυο θεραπειών. Ωστόσο, η χρήση βελόνων μήκους 0,5 mm δεν προκαλεί αιμορραγία και οι ασθενείς μπορούν να επιστρέψουν αμέσως στην καθημερινή τους ρουτίνα. (217)

Το συμβατικό microneedling και το microneedling με ραδιοσυχνότητες θεωρούνται ασφαλής και αποτελεσματικοί μέθοδοι για την αναζωογόνηση του δέρματος, σε όλους τους τύπους δέρματος. Οι θεραπείες είναι συνήθως καλά ανεκτές με τοπική αναισθησία και ελάχιστες παρενέργειες. Η σωστή επιλογή συσκευής και οι παράμετροι θεραπείας είναι βασικά κλειδιά για επιτυχημένες θεραπείες. (218,219)

#### ***Microneedling + PDRN + Βιταμίνη C + Νιασιναμίδη (PVN)***

Η μελέτη του Kim, (220) αξιολόγησε την ικανότητα μιας τοπικής υγρής φόρμουλας πολυδεοξυριβονουκλεοτιδίου (PDRN), βιταμίνης C και νιασιναμίδης (PVN) που παρέχεται μέσω συστήματος θεραπείας μικροβελονισμού (MTS) να μειώνει τη φωτογήρανση και τη μελάγχρωση σε ένα ζωικό μοντέλο ακτινοβολίας UV-B. Το πολυδεοξυριβονουκλεοτίδιο (PDRN) είναι ένας συνδυασμός δεοξυριβονουκλεοτιδίων που απομονώνονται από τον όρχι του σολομού και χαρακτηρίζεται από την αντιφλεγμονώδη και αναπλαστική δράση του. Ενισχύει το μεταβολισμό των ινοβλαστών και μειώνει τη μελανογένεση. (220)

Η βιταμίνη C αυξάνει τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των δερματικών ινοβλαστών, ενισχύοντας την παραγωγή κολλαγόνου και ελαστίνης και η νιασιναμίδη εμφανίζει προστατευτική δράση έναντι της βλάβης του DNA που προκαλείται από την υπερϊώδη ακτινοβολία, αυξάνοντας παράλληλα το κολλαγόνο, III, και V. (220)

Για να αυξηθεί η επίδραση, το μείγμα αυτών των ενώσεων εφαρμόστηκε τοπικά στο δέρμα μέσω του microneedling therapy system (MTS) δημιουργώντας πολλαπλά μικροσκοπικά κανάλια στο δέρμα μέσω βελόνων μήκους 0,5–3 mm. (220)

Τα αποτελέσματα της θεραπείας ήταν η μειωμένη σύνθεση και συσσώρευση μελανίνης στο δέρμα και το μειωμένο οξειδωτικό στρες, ενώ ταυτόχρονα αυξήθηκε η έκφραση των ινών κολλαγόνου και ελαστίνης. (220)

## 2.16.2. Τεχνολογία Ραδιοσυχνοτήτων RF (Radiofrequency)

Η τεχνολογία ραδιοσυχνοτήτων (RF) χρησιμοποιεί ηλεκτρομαγνητικά κύματα χαμηλής συχνότητας στην περιοχή από 100 kHz έως 5 MHz, τα οποία δημιουργούν ένα ηλεκτρομαγνητικό πεδίο στο δέρμα, όταν παρέχεται μέσω εναλλασσόμενου ρεύματος. (221-223)

Το ηλεκτρομαγνητικό πεδίο παράγει θερμότητα στο χόριο με αποτέλεσμα την παραγωγή νέου κολλαγόνου, το σχηματισμό ελαστίνης, την αγγειογένεση και τη διαδικασία επούλωσης του δέρματος. (223 - 225)

Τα παλμικά κύματα RF προσδίδουν διαφορετική θέρμανση σε διαφορετικούς τύπους ιστών σύμφωνα με το νόμο του Ohm , όπου (ενέργεια = ρεύμα<sup>2</sup> × σύνθετη αντίσταση × χρόνος). (226)

Τα συστήματα ραδιοσυχνοτήτων που χρησιμοποιούνται είναι μονοπολικά (monopolar), διπολικά (dualpolar) , τριπολικά (tripolar) και πολυπολικά (multipolar). Στην ακόλουθη μελέτη του Gold (227) εφαρμόστηκε τριπολικό σύστημα RF (TriPollar® RF) σε συνδυασμό με τη Δυναμική Μυϊκή Ενεργοποίηση (DMA™) για τη βελτίωση της σύσφιξης του δέρματος του προσώπου και των ρυτίδων όπου αποδεικνύεται ως αποτελεσματική και καλά ανεκτή. (227)

Το συνδυαστικό πρωτόκολλο αναφέρθηκε επίσης σε μια μελέτη που περιλάμβανε 20 γυναίκες (μέση ηλικία, 43 έτη) που υποβλήθηκαν σε θεραπεία για τις ρυτίδες του προσώπου για 8 εβδομάδες. Σημειώθηκαν σημαντικές βελτιώσεις στο πάχος, στην ελαστικότητα (lifting effect) του ιστού και στην ομοιογένεια του χρώματος του δέρματος καθώς και μειωμένη ευκρίνεια των μιμικών και στατικών ρυτίδων. (227)

Η υπερηχογραφική αξιολόγηση του δέρματος έδειξε σημαντική δερματική-επιδερμική πάχυνση και αυξημένη δερματική πυκνότητα. Μια παρόμοια έρευνα έδειξε ότι τα άτομα που υποβλήθηκαν σε θεραπείες προσώπου χρησιμοποιώντας δύο θεραπείες αποκατάστασης δέρματος TriFractional™ σε απόσταση 1 μήνα μεταξύ τους, με δύο θεραπείες το συνδυασμό TriPollar® RF με DMA™ 2 εβδομάδων, μετά από κάθε θεραπεία TriFractional™, βελτιώθηκαν τα σημάδια ακμής, η υφή του δέρματος και οι ρυτίδες μαζί με το περίγραμμα του προσώπου. (227)

Έτσι, η χρήση του DMA<sup>TM</sup> για την αποκατάσταση του περιγράμματος του SMAS βοηθά στην ενίσχυση της υποστήριξης του δέρματος. Αναφέρθηκε επίσης βελτίωση των περιστοματικών και περικογχικών ρυτίδων σε 9 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεχνολογία TriPollar® RF. (227)

Το επιφανειακό μυο-απονευρωτικό σύστημα (SMAS) είναι ένα συνεχές, οργανωμένο ινώδες δίκτυο που συνδέει τους μύες του προσώπου με το χόριο, περιβάλλει και υποστηρίζει τους ιστούς του προσώπου. Λόγω της γήρανσης, το SMAS γίνεται λιγότερο ελαστικό, αποδυναμώνοντας αυτό το πλαίσιο στήριξης του δέρματος. Επομένως, η θεραπεία της γήρανσης του δέρματος θα πρέπει επίσης να περιλαμβάνει επαναφορά του περιγράμματος του SMAS. (227)

### ***Κλασματική Ραδιοσυχνότητα (Fractional RF)***

Τα ενεργειακά συστήματα ραδιοσυχνοτήτων είναι δημοφιλείς επιλογές για τη θεραπεία της χαλάρωσης του δέρματος και των ρυτίδων και οι σύγχρονες συσκευές κλασματικής ραδιοσυχνότητας (FRFs) έχουν αυξήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της εφαρμογής. (221-223)

Σε σύγκριση με την τεχνολογία λέιζερ που βασίζεται στη στόχευση των χρωμοφόρων, το RF λειτουργεί ανεξάρτητα και μπορεί να μεταφέρει ενέργεια στο χόριο με μικρότερο τον κίνδυνο της μεταφλεγμονώδους υπερμελάγχρωσης που προκύπτει από τον επιδερμικό τραυματισμό και επομένως εφαρμόζεται με ασφάλεια σε όλους τους τύπους δέρματος. (223)

Το σύστημα θερμικής συστολής (TC) είναι επίσης μια νέα τεχνολογία που μπορεί να προωθήσει ένα αξιοσημείωτο αποτέλεσμα επιδερμικής σύσφιξης. Είναι μια μοναδική τεχνολογία που χρησιμοποιεί διαμορφωμένη ραδιοσυχνότητα πολλαπλών συχνοτήτων και μπορεί να μεταφέρει παλμούς ραδιοσυχνοτήτων στα βαθύτερα στρώματα της επιδερμίδας ακόμη και μέσω των μυών του δέρματος. Κατά συνέπεια, εκτός από τη βιοδιέγερση του κολλαγόνου και της ελαστίνης στο χόριο, μπορεί να διεγείρει την αερόβια μυϊκή σύσπαση και να επιτρέψει τη βελτίωση του μυϊκού τόνου ώστε να προωθήσει ένα αξιοσημείωτο αποτέλεσμα σύσφιξης. (223)

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης του Samadi (223) , ο συνδυασμός συστημάτων κλασματικής ραδιοσυχνότητας και θερμοσύσπασης (FRF και TC) αποδείχθηκε ασφαλής και

αποτελεσματικός για την αναζωογόνηση του δέρματος του προσώπου. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν όλες παροδικές και ήπιες σε σοβαρότητα. Στην μελέτη του συμμετείχαν 15 άτομα τα οποία ανέφεραν βελτίωση 45% στις ρυτίδες και στις γραμμές του προσώπου, η οποία διατηρήθηκε για τουλάχιστον 6 μήνες. (223)

Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην πυκνότητα της δερματικής ηχούς μέσω της απεικόνισης δέρματος HFUS. Η ανάλυση απεικόνισης HFUS είναι μια μη επεμβατική τεχνική αξιολόγησης του δέρματος και αποτελεί αναπόσπαστο εργαλείο για τον ακριβή και αποτελεσματικό χαρακτηρισμό της ηχογένειας του δέρματος. Παρέχει μια νέα προοπτική για την κλινική διάγνωση της γήρανσης, δημιουργώντας ποσοτικά δεδομένα που ευνοούν την ακρίβεια της διάγνωσης της πάθησης του δέρματος και επιτρέπει υψηλότερο επίπεδο αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των δερματολογικών επεμβάσεων και των καλλυντικών προϊόντων. (223)

Σε άλλη μελέτη του Kauvar (228) συμμετείχαν εννέα άτομα με μέση ηλικία: 47,6 με τύπο δέρματος Fitzpatrick II-IV τα οποία υποβλήθηκαν σε έξι συνεδρίες θεραπείας με τεχνολογία κλασματικής ραδιοσυχνότητας. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή, χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες και χωρίς διακοπές. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αξιολογήθηκε από το FEWS (Fitzpatrick Elastosis Scale) και την Παγκόσμια Κλίμακα Αισθητικής Βελτίωσης (GAIS). Τρεις μήνες μετά την έκτη συνεδρία θεραπείας, το 88,9% των συμμετεχόντων παρουσίασαν συνολική βελτίωση του δέρματος, ενώ χρησιμοποιώντας το σύστημα αξιολόγησης GAIS όλοι οι συμμετέχοντες ανέφεραν βελτίωση στην υφή του δέρματος και στις ρυτίδες. (228)

### ***Κλασματική Ραδιοσυχνότητα με μικροβελόνες (Fractional Microneedle Radiofrequency)***

Το Fractional microneedling RF προκαλεί κλασματικό τραυματισμό του δέρματος ενώ ταυτόχρονα επιτρέπει την παροχή θερμότητας μεταβλητού βάθους, αφήνοντας τα μη επεξεργασμένα τμήματα του δέρματος μεταξύ των τμημάτων που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία ώστε να μειωθεί ο χρόνος που απαιτείται για την epύλωση. (229)

Η πρόκληση μικροτραυματισμού στον δερματικό ιστό διεγείρει το σχηματισμό νέου κολλαγόνου, ελαστίνης και αιμοφόρων αγγείων που έχουν ως αποτέλεσμα τη δερματική

συστολή και πάχυνση, ενώ διατηρεί ένα τμήμα του δέρματος ως μη επεξεργασμένο για να επιταχύνει την επούλωση των θεραπευμένων περιοχών από τον παρακείμενο ιστό. (229)

Σε μια μελέτη που αναπτύχθηκε από τον Nilforoushzadeh, (229) 20 γυναίκες ηλικίας 40 και 75 ετών έλαβαν έξι συνεδρίες με Fractional Microneedle RF με διαστήματα 2 εβδομάδων. Οι παράμετροι HFUS αξιολογήθηκαν πριν και 3 μήνες μετά την τελευταία συνεδρία. Οι αξιολογήσεις με υπερήχους έδειξαν ότι τόσο η πυκνότητα όσο και το πάχος του δέρματος και της επιδερμίδας αυξήθηκαν. (229)

Ακόμη, το Fractional microneedling RF βρέθηκε να βελτιώνει το μέλασμα μέσω της μειωμένης φλεγμονής, της αυξημένης αγγειογένεσης και της δραστηριότητας των μαστοκυττάρων. Η βελτίωση προκύπτει από τη δερματική αναδόμηση και το σχηματισμό μικροδιατρήσεων καθώς επιτρέπουν την απομάκρυνση της μελανίνης από το δέρμα. (230-232)

Ενώ έχουν δημοσιευθεί περιορισμένες μελέτες για το Fractional microneedling RF στη θεραπεία του μελάσματος, (230,232,233) όπως περιέγραψε ο Tan, (231) είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι στην κλινική πρακτική, το μέλασμα δεν επιδεινώνεται σε αυτές τις θεραπείες, καθώς αυτό αποτελεί συχνά ανησυχία.

Οι ασθενείς με μέλασμα έχουν δείξει βελτίωση της υπερμελάγχρωσης μετά την εφαρμογή Fractional microneedling RF (Morpheus8™, INMODE) ως μέρος μια συνδυαστικής θεραπευτικής στρατηγικής με ταυτόχρονη χρήση θεραπειών που κυμαίνονται από τοπικά έως από του στόματος φάρμακα μαζί με την αντηλιακή προστασία. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να προταθεί με σιγουριά το fractional RF microneedling ως θεραπευτική επιλογή για το μέλασμα. (230,232,233)

Στην μελέτη του Gold, (234) δώδεκα άτομα (μέση ηλικία, 45,5, τύποι δέρματος Fitzpatrick II-III), υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Fractional microneedling RF (VoluDerm™, Legend Pro™, Lumenis). Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε τρεις θεραπείες σε μεσοδιαστήματα 3 εβδομάδων. Η ασφάλεια της θεραπείας αξιολογήθηκε σε κάθε επίσκεψη θεραπείας και στις επισκέψεις παρακολούθησης (1 και 3 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία). Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας αξιολογήθηκε 1 και 3 μήνες μετά την τελευταία θεραπεία με χρήση του Fitzpatrick Elastosis Scale (FES) καθώς και της Παγκόσμιας Κλίμακας Αισθητικής Βελτίωσης (GAIS). Η πλήρης επούλωση αποδείχθηκε εντός 14 ημερών για τα διάφορα επίπεδα ενέργειας. Η έκταση της επίδρασης έδειξε συσχέτιση με το επίπεδο ενέργειας

που χρησιμοποιήθηκε. Η αναδιαμόρφωση του κολλαγόνου προκλήθηκε με αύξηση των γλυκοζαμινογλυκανών στο μέσο προς το βαθύ χόριο και οι πηκτικές στήλες που προκαλούνται από τις δερματικές ραδιοσυχνότητες έδειξαν μικτή κυτταρική διήθηση, νεοαγγείωση και σχηματισμό κοκκιώδους ιστού. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή, χωρίς διακοπές ή ανεπιθύμητες ενέργειες και αποδείχθηκε αποτελεσματική όσον αφορά την βελτίωση της υφής και της εμφάνισης του δέρματος. (234)

### **Ραδιοσυχνότητα με μικροβελόνες (Microneedling RF)**

Τα αποτελέσματα της μελέτης του Hong, (235) έδειξαν σταδιακή βελτίωση στο βάθος και στον αριθμό των ρυτίδων, σε 32 θηλυκά άτομα ηλικίας 6 εβδομάδων, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μη κλασματική μονοπολική συσκευή ραδιοσυχνότητας με μικροβελόνες . Παρουσίασαν μειωμένο επιδερμικό πάχος, καταστολή της δερματικής φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης και αυξημένη πυκνότητα ινών κολλαγόνου και ποσότητα ελαστικών ινών. (235)

Η μελέτη του Hong παρέχει τις πρώτες ενδείξεις ότι μια μη κλασματική μονοπολική συσκευή ραδιοσυχνότητας με μικροβελόνες μπορεί να συμβάλει στη θεραπεία του δέρματος που έχει υποστεί βλάβη από την υπεριώδη ακτινοβολία. (235)

### 2.16.3. Lasers

Η επέκταση και η εφαρμογή λέιζερ και φωτός για ιατρικές εφαρμογές που βασίζονται στην επιλεκτική αρχή της φωτοθερμόλυσης έχουν αυξηθεί εκθετικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Η θεμελιώδης αρχή αυτής της διαδικασίας είναι ότι η επιλεκτική θέρμανση επιτυγχάνεται με προτιμώμενη απορρόφηση φωτός λέιζερ και παραγωγή θερμότητας στο χρωμοφόρο στόχο, με τη θερμότητα να εντοπίζεται στον στόχο με διάρκεια παλμού μικρότερη από τον χρόνο θερμικής χαλάρωσης του ιστού. (236, 237)

Τα αποτελέσματα των εφαρμογών λέιζερ για την αναζωογόνηση και την ανάπλαση του δέρματος είναι ικανοποιητικά, όμως η επίτευξη των επιθυμητών αποτελεσμάτων και η αποφυγή επιπλοκών απαιτούν την κατανόηση των επιπτώσεων αυτών των συσκευών σε ιστολογικό επίπεδο. (237)

Η αλληλεπίδραση λέιζερ-δέρματος μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε:

- 1) φωτοχημικές, (αντιδράσεις συμβαίνουν όταν η ενέργεια των φωτονίων που δημιουργείται από το λέιζερ στα μόρια των κυττάρων προκαλεί χημικές αντιδράσεις στα μόρια χωρίς αλλαγές στη θερμοκρασία) (238)
- 2) φωτοθερμικές (η ενέργεια φωτονίων που απορροφάται σε ένα κύτταρο και μετατρέπεται σε θερμότητα προκαλεί αύξηση της θερμοκρασίας του κυττάρου, που σχετίζεται με μετουσίωση και νέκρωση) (238)
- 3) φωτοπλασματικές (η ενέργεια ακτινοβολίας είναι αρκετά υψηλή (108 ή 109 w/cm) για να σχηματίσει πλάσμα συνοδευόμενο από υψηλά ηλεκτρικά πεδία, διηλεκτρικές αντιδράσεις, κρουστικά κύματα και ρήξη ιστού) (238)

Πίνακας 2.3. Δύο τύποι λέιζερ με διαφορετικά μήκη κύματος που χρησιμοποιούνται για την αναζωογόνηση του δέρματος (238) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118506/>

<b>Laser Wavelength</b>	<b>Type 1(Vascular or Pigment Treatment)</b>	<b>Type 2 (Skin Rejuvenation)</b>	<b>Special Targeting</b>
532 nm	*		General
585 nm	*		General
595 nm	*		General
755 nm	*		General
800 nm	*		General
1064 nm	*		General
Intense pulsed light lasers	*		General
1320 nm		*	Target water
1450 nm		*	Target water
1540 nm		*	Target water
Pulse dye lasers		*	Target oxyhemoglobin

### ***Αφαιρετικά Lasers (Ablative Lasers)***

Οι συσκευές laser αυτής της κατηγορίας εξατμίζουν τον ιστό και ως εκ τούτου είναι πιο επιθετικά, σε αντίθεση με τα ήπια Non-ablative Lasers που αφήνουν την επιδερμίδα ανέπαφη. Χρησιμοποιούνται για τη βελτίωση των ουλών, των υπερμελαγχρώσεων και των ρυτίδων, απομακρύνοντας την επιδερμίδα και θερμαίνοντας το χόριο. Ωστόσο, αυξάνουν τον χρόνο της αποθεραπείας αποτελώντας μια πιο δύσκολη διαδικασία αποκατάστασης. (238)



### ***Μη αφαιρετικά Lasers (Non-ablative Lasers)***

Οι συσκευές laser αυτής της κατηγορίας είναι λιγότερο επιθετικές και προκαλούν τη σύσφιξη της επιδερμίδας διεγείροντας την παραγωγή κολλαγόνου στο χόριο και η επιδερμίδα προστατεύεται μέσω μηχανισμού ψύξης του δέρματος. (238)

Η θερμότητα που παράγεται στο χόριο πήζει το κολλαγόνο και στη συνέχεια ενεργοποιεί τη διαδικασία επούλωσης των πληγών. Ως αποτέλεσμα, πραγματοποιείται νέα σύνθεση κολλαγόνου στο υπόστρωμα του δέρματος και της εξωκυτταρικής μήτρας. (238)

Οι παρενέργειες, όπως ουλές και μολύνσεις, έχουν μειωθεί. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά τους είναι μικρότερη σε σχέση με τα Ablative Lasers και έχουν χρησιμοποιηθεί για ασθενείς με μέτρια φωτογήρανση. Παράλληλα, οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια που σχετίζονται με τη χρήση τους σε πιο σκουρόχρωμους τύπους δέρματος έχουν παραμείνει. (236)

### ***Κλασματικά Lasers (Fractional Lasers)***

Τα κλασματικά λέιζερ συμπεριλαμβανομένων των μη αφαιρετικών (Non-ablative Lasers) και αφαιρετικών κλασματικών λέιζερ (Ablative Lasers) προκαλούν στήλες θερμικού τραυματισμού σε βάθος 1 και 2,5 mm στο δέρμα, αντίστοιχα. (238)

Τα μη αφαιρετικά λέιζερ επηρεάζουν το χόριο, προκαλώντας στήλες θερμικού τραυματισμού αφήνοντας την επιδερμίδα ανέπαφη. Η δεύτερη κατηγορία αφαιρεί ή εξατμίζει μικροστήλες της επιδερμίδας και του χορίου. Μια σύγκριση μεταξύ της δράσης των δυο τύπων λέιζερ αποκάλυψε κλινικές βελτιώσεις και στις δύο τεχνικές. (238)

Ωστόσο, ο σχηματισμός κολλαγόνου και ελαστίνης ήταν εντονότερος στις περιπτώσεις θεραπείας με το αφαιρετικό λέιζερ κλασματικού έρβιου αυξάνοντας όμως τον χρόνο αποθεραπείας και το ρίσκο της θεραπείας. (238)

Τα λέιζερ που επαναφέρουν την επιφάνεια του δέρματος καθώς και η απολέπιση που προκαλούν τα καθιστά ικανά να μειώσουν τις λεπτές ρυτίδες του δέρματος, αλλά και δυνητικά έχουν τα πλεονεκτήματα για τη θεραπεία βαθιών ρυτίδων μέσω της διέγερσης δημιουργίας νέου κολλαγόνου. Η επούλωση του δέρματος σε βαθύ peeling και laser resurfacing είναι

γνωστή ως μηχανισμός επούλωσης πληγών και εξαρτάται από το βάθος διείσδυσης ή τη βλάβη του δερματικού ιστού. (238)

### ***Q- Switched Nd:YAG 1064 nm***

Τα αποτελέσματά του de Filippis, (239) έδειξαν ότι το λέιζερ Nd:YAG 1064 nm με μεταγωγή Q δρα στη λειτουργία του φραγμού του δέρματος, αυξάνοντας την έκφραση των ακουαπορινών, της φιλαγκρίνης, της TGase και της HSP70, ρυθμίζοντας τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες. Επίσης οδηγεί σε μείωση της MMP-1 και αύξηση του προκολλαγόνου, του κολλαγόνου τύπου I και της ελαστίνης. Τα αποτελέσματα υπογραμμίζουν ότι η θεραπεία με λέιζερ 1064 nm Nd:YAG με μεταγωγή Q θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν ένα αποτελεσματικό όπλο για την καταπολέμηση της γήρανσης του δέρματος. (239)

Πρόσφατα, το λέιζερ χαμηλής ροής Q-switched Nd:YAG (LFQSNY) έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία του μελάσματος, ειδικά στην Ασία. Σύμφωνα με την βιβλιογραφική ανασκόπηση του Lee, (240) που συμπεριλήφθηκαν 42 άρθρα, το λέιζερ χαμηλής ροής Q-switched Nd:YAG (LFQSNY) φάνηκε να είναι μια γενικά αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία για το μέλασμα λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα προηγούμενων συμβατικών θεραπειών. (240)

Ωστόσο, έχει περιστασιακά αναφερθεί ότι η διάστικτη υπομελάγχρωση αναπτύσσεται και επιμένει ως ανεπιθύμητη ενέργεια του LFQSNY, η οποία μπορεί να σχετίζεται με την υψηλή συσσωρευμένη ενέργεια λέιζερ. Όταν χρησιμοποιείται επιθετικά, ακόμη και το LFQSNY μπορεί να προκαλέσει υπερμελάγχρωση μέσω της ανεπιθύμητης φλεγμονής, ειδικά σε πιο σκούρο δέρμα. Αν και λίγες μελέτες έχουν αναφέρει σημαντικά ποσοστά υποτροπής τρεις μήνες μετά τη θεραπεία, δυστυχώς, υπάρχει έλλειψη των αποτελεσμάτων μακροχρόνιας παρακολούθησης του LFQSNY στο μέλασμα. Για την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας και τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών, το LFQSNY έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων τοπικών λευκαντικών παραγόντων, από του στόματος τρανεξαμικού οξέος, χημικού peeling ή διαφόρων συσκευών με βάση την ενέργεια, που γενικά μειώνουν τις παρενέργειες με ή χωρίς σημαντική ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με το LFQSNY μόνο. (240)

Ακολούθως, η ανασκόπηση του Chen , (241) προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μονοθεραπείας LFQSNY και της συνδυασμένης θεραπείας για τη θεραπεία του μελάσματος, σε δώδεκα επιλέξιμες μελέτες που περιελάμβαναν 358 ασθενείς, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην περιοχή του μελάσματος μεταξύ των ομάδων LFQSNY και φαρμάκων. (241)

Βρέθηκε ότι η βελτίωση του μελάσματος ήταν παρόμοια όταν χρησιμοποιήθηκε μόνο LFQSNY και LFQSNY σε συνδυασμό με άλλα λέιζερ. Σε σύγκριση με το έντονο παλμικό φως (IPL) μόνο, το LFQSNY με IPL παρείχε ένα πρόσθετο όφελος για τη σοβαρότητα του μελάσματος. Το λέιζερ Q-switched Nd: YAG χαμηλής ροής 1064 nm μπορεί να εφαρμοστεί ως εναλλακτική θεραπεία για τη δυσανεξία στα φάρμακα. Η συνδυαστική θεραπεία με LFQSNY και φάρμακα ή άλλα λέιζερ μπορεί να φέρει καλά αποτελέσματα, όμως απαιτούνται ακόμη πολλές μελέτες ώστε να επαληθευτεί αυτό. (241)

***Παλμικό λέιζερ 595 nm (PDL) σε συνδυασμό με το κλασματικό λέιζερ διόδων χαμηλής ισχύος 1927 nm (FDL) (595-nm pulsed dye laser combined with the 1927-nm fractional low-powered diode laser)***

Το παλμικό λέιζερ 595 nm (PDL) σε συνδυασμό με το κλασματικό λέιζερ διόδων χαμηλής ισχύος 1927 nm (FDL) έδειξε βελτίωση στις βλάβες του μελάσματος με αγγειακή στόχευση, επειδή οι βλάβες του μελάσματος που παρουσιάζουν λεπτό ή υποκλινικό τηλαγγειεκτατικό ερύθημα. (242)

Πραγματοποιήθηκε μια αναδρομική ανασκόπηση σε μια περίοδο 2 ετών όπου οι αξιολογημένοι ασθενείς περιλάμβαναν 10 γυναίκες και 1 άνδρα, με μέση ηλικία 38,7 ετών και τύπους δέρματος Fitzpatrick II-IV. Κάθε ασθενής εμφάνισε βλάβες μελάσματος με λεπτό ή υποκλινικό τηλαγγειεκτατικό ερύθημα που αναγνωρίστηκε με φασματοχρωματομετρία. Ο καθένας υποβλήθηκε σε μια σειρά θεραπειών (μέσος όρος τεσσάρων) σε διαστήματα περίπου 4-6 εβδομάδων της PDL ακολουθούμενη από την FDL. (242)

Έξι στους έντεκα ασθενείς (54%) εμφάνισαν μεγαλύτερη από 50% βελτίωση στην παρουσίαση του μελάσματος. Η βελτίωση στο μέλασμα ήταν γενικά παράλληλη με τη βελτίωση του ερυθθήματος, χωρίς να εμφανιστούν μεταφλεγμονώδεις αλλαγές ή ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι

αποκρίσεις ικανοποίησης των ασθενών ήταν κατά μέσο όρο 1,6, με όλους τους (10) ασθενείς να αναφέρουν 1 «ικανοποιημένος» ή 2 «πολύ ικανοποιημένος». Υπήρξε χαμηλός κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών και η συνολική ικανοποίηση των ασθενών ήταν υψηλή. Ωστόσο, απαιτείται παρακολούθηση για τη βελτιστοποίηση των παραμέτρων θεραπείας και τον προσδιορισμό της μακροπρόθεσμης αντοχής. (242)

### ***Picosecond 1064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser***

Η εφαρμογή λέιζερ Picosecond 1064-nm Nd:YAG είναι ασφαλής και αποτελεσματική στη βελτίωση της υπερμελάγχρωσης του προσώπου που σχετίζεται με τη φωτογήρανση. Στη μελέτη του Kim σαράντα επτά Κορεάτες υποβλήθηκαν σε εφαρμογή λέιζερ 1064 nm picosecond όπου έλαβαν έξι εβδομαδιαίες θεραπείες. Μια ανάλυση των αναφορών 32 ατόμων (68,1%) πρότεινε καλή ή εξαιρετική βελτίωση ενώ ταυτόχρονα δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. (243)

### ***Photobiomodulation Lasers PBM***

Τα λέιζερ φωτοβιοδιαμόρφωσης (PBM) χρησιμοποιούν κυρίως φάσματα κόκκινου και σχεδόν κόκκινου φωτός για την ενεργοποίηση βιολογικών διεργασιών που χρησιμοποιούνται σε ένα ευρύ φάσμα ιατρικών εφαρμογών. Η ενέργεια των φωτονίων μετατρέπεται για να διεγείρει βιολογικές αντιδράσεις για τη σύνθεση νέου κολλαγόνου. Η ακτινοβολία κοντά στο υπέρυθρο βοηθά τους ινοβλάστες να παράγουν κολλαγόνο για να αυξήσουν την συνοχή και την σφριγηλότητα του δέρματος. (236,238)

Η τεχνική PBM χωρίς θερμικές αντιδράσεις αυξάνει σημαντικά την ικανοποίηση των ασθενών στην αναζωογόνηση του δέρματος. (236,238)

Πίνακας 2.4. Τα χαρακτηριστικά των 3 τύπων λέιζερ που χρησιμοποιούνται για την αναζωογόνηση του δέρματος: Er:YAG, Er:DYSGG, PPTP και Nd:YAG (238)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118506/>

Type of Laser	Source of Laser	Wavelength	Action
Ablative lasers	CO <sub>2</sub> Er:YAG	10600 nm 2940 nm 2790 nm	Θερμικά αφαιρεί και εξατμίζει την επιδερμίδα και την άνω περιοχή του χορίου
Non-ablative Lasers	ILP, High dose PDL Low dose PDL PPTP Nd:YAG Diode Lasers Erbium glass lasers Alexandrite lasers	500-1299 nm 585-595 nm 589-598 nm 532 nm 1032 & 1064 nm 1450 nm 1540 nm	Σύσφιξη δέρματος με τη σύνθεση κολλαγόνου διεγείροντας τη διαδικασία επούλωσης των πληγών. Λιγότερο καταστροφικό από τα αφαιρετικά λέιζερ. Θερμικό χόριο
Fractional lasers Ablative Non-ablative	Er:YAG Co <sub>2</sub> Erbium glass	2940 nm 10600 nm 1540,1550 nm 1440,1556 nm	Αφαιρετική κλασματική θερμική επιδερμίδα & άνω χόριο. Στήλες από μη αφαιρετικά κλασματικά λέιζερ θερμαίνουν τις βαθιές στήλες του δέρματος
PBM	LEDs, lasers, broad lights waves	Red & Near infra-red wavelengths	Αντιμετώπιση χωρίς θερμικές αντιδράσεις ως φωτοφυσική ή φωτοχημική αντίδραση

### ***Συνδυασμός μη αφαιρετικού λέιζερ (Non Ablative Fractional Laser, NAFL) και παλμικού φωτός (Intensive Pulse Light, IPL)***

Η επαναφορά της επιφάνειας του δέρματος με μη αφαιρετικό κλασματοποιημένο λέιζερ (NAFL) προάγει τη νεοκολλαγένωση, με σημαντικά λιγότερες επιπλοκές και ενόχληση. Ταυτόχρονα, οι θεραπείες με έντονο παλμικό φως (IPL) έχουν σημαντική επίδραση στον τόνο του δέρματος, με επίδραση στην εναπόθεση κολλαγόνου. Όσον αφορά τη θεραπεία της φωτογήρανσης του προσώπου, φαίνεται πως τα αποτελέσματα είναι αναζωογονητικά σε παρόμοιο βαθμό με άλλες συνδυαστικές θεραπείες. Στην μελέτη του Knight (244) ο συνδυασμός IPL-NAFL την ίδια ημέρα αποδείχθηκε ασφαλής και αποτελεσματικός στην αναζωογόνηση του δέρματος. Το 63% εμφάνισε βελτίωση στην υφή, τη φωτεινότητα και τη

σφριγηλότητα ενώ πάνω από το 90% των συμμετεχόντων ανέφεραν μια πολύ βελτιωμένη συνολική εμφάνιση.



Εικ. 2.6 Κλινικά αποτελέσματα της συνδυαστικής θεραπείας. Το πρόσωπο του ασθενούς πριν και 1 μήνα μετά την τρίτη συνεδρία συνδυασμένης θεραπείας. Ρυθμίσεις θεραπείας για IPL: φίλτρο 560 nm, ροή 13 J/cm<sup>2</sup>, 3 παλμοί, διάρκεια παλμού 3 και καθυστέρηση παλμού 20 ms. Ρυθμίσεις θεραπείας για θεραπεία NAFL: Ενέργεια 30 mJ και Πυκνότητα 300 κηλίδες/cm<sup>2</sup>. (244) <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/lsm.23007>

#### 2.16.4. Έντονο Παλμικό Φως (IPL)

Το Έντονο Παλμικό Φως (IPL) είναι μια μη ευθυγραμμισμένη, πολυχρωματική, μη χειρουργική θεραπεία για την αναζωογόνηση του δέρματος. Το φάσμα εκπομπής των IPL κυμαίνεται από 500 έως 1.300 nm. Με τη βοήθεια μετατρέψιμων φίλτρων αποκοπής, τα IPL μπορούν εύκολα να προσαρμοστούν στο επιθυμητό εύρος μήκους κύματος, καθώς είναι πολυχρωματικά. (245)

Στις συσκευές IPL, παρόμοια με τα λέιζερ, η βασική αρχή είναι η απορρόφηση φωτονίων από ενδογενή ή εξωγενή χρωμοφόρα μέσα στο δέρμα και η μεταφορά ενέργειας σε αυτά. Αυτή η μεταφορά δημιουργεί θερμότητα και στη συνέχεια καταστρέφει τη δομή στόχο. (245)

Ο συνδυασμός συγκεκριμένων μηκών κύματος, διάρκειας παλμών, διαστημάτων παλμών και παλμών διευκολύνει τη θεραπεία ευρέος φάσματος δερματικών παθήσεων, όπως η κοινή ακμή, οι μελαγχρωματικές αλλοιώσεις, οι αγγειακές βλάβες, η ανεπιθύμητη τριχοφυΐα, και τα κλινικά σημάδια της φωτογήρανσης. Ιστολογικές αναλύσεις δείχνουν ότι τόσο το κολλαγόνο τύπου 1 όσο και το κολλαγόνο τύπου 3 αυξάνονται μετά τη θεραπεία. (245)

Η αναφορά του Sales, (245) είναι η πρώτη συστηματική ανασκόπηση που αξιολογεί τη θεραπεία IPL για την αναζωογόνηση του δέρματος, της οποίας η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με ψηφιακές φωτογραφίες. Συμπεριλήφθηκαν δεκαέξι μελέτες που περιλάμβαναν 637 συμμετέχοντες (με τύπους δέρματος Fitzpatrick I έως IV και ηλικία που κυμαίνεται από 21 έως 80 ετών). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά μέσο όρο 4,29 συνεδρίες (εύρος 3-7). Τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών έδειξαν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με IPL σε τελαγγειεκτασίες, ρυτίδες, πόρους, ερύθημα, ρυτίδες, υφή, υπερμελαγχρώσεις και συνολικά στην βελτίωση της κλινικής εικόνας της φωτογήρανσης. (245)

### **2.16.5. Έντονος εστιασμένος υπέρηχος (Intense Focused Ultrasound, IFU)**

Ο έντονος εστιασμένος υπέρηχος (IFU) είναι μια μη επεμβατική τεχνολογία βασισμένη στην ενέργεια για την ανόρθωση, τη σύσφιξη και τη διαμόρφωση του περιγράμματος του προσώπου. Οι συσκευές IFU χρησιμοποιούν μετατροπείς για να συγκεντρώνουν μεταβλητή ακουστική ή υπερηχητική ενέργεια σε μια μικρή και στοχευμένη περιοχή του υποδόριου ιστού, όπως το επιφανειακό μυοαπονευρωτικό σύστημα (SMAS). (246) Ο ιστός στόχος θερμαίνεται σε περισσότερο από 65°C, μετουσιώνοντας τις πρωτεΐνες στην περιοχή σχεδόν αμέσως, οδηγώντας στη συστολή των ινών κολλαγόνου και διεγείροντας την νεοκολλαγογένεση που ανορθώνει και συσφίγγει το δέρμα. (247)

Οι συσκευές IFU περιλαμβάνουν εκείνες που χρησιμοποιούν εστιασμένο υπέρηχο υψηλής έντασης (HIFU) ή μικροεστιασμένο υπέρηχο με οπτικοποίηση (MFU-V). Η συσκευή MFU-V περιλαμβάνει απεικόνιση υπερήχων σε πραγματικό χρόνο που στοχεύει συγκεκριμένα στρώματα ιστών και αποφεύγει κρίσιμες δομές, όπως τα οστά και τα αιμοφόρα αγγεία, βελτιώνοντας την άνεση, την αποτελεσματικότητα και την επιτυχία της θεραπείας. (248,249)

Το Ultherapy® (Merz North America, Inc., Raleigh, Βόρεια Καρολίνα), γνωστό και ως MFU-V, έχει εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών (ΗΠΑ) για τη μη επεμβατική ανόρθωση της περιοφθαλμικής περιοχής και του λαιμού και τη βελτίωση στις ρυτίδες του ντεκολτέ. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του MFU-V υποστηρίζεται από περισσότερες από 50 κλινικές μελέτες και 90 δημοσιεύσεις με κριτές, ανεξάρτητες και χορηγούμενες από εταιρείες, με ασθενείς διαφόρων εθνοτικών ομάδων, φύλων, ηλικιών και διάρκειας παρακολούθησης. Επιπλέον, περισσότερες από 1,5 εκατομμύρια θεραπείες με MFU-V έχουν πραγματοποιηθεί παγκοσμίως (από τον Ιούνιο του 2019). (250)

Τα ευρήματα της μελέτης του Lee, (251) δείχνουν ότι το HIFU παρέχει οφέλη στον σχηματισμό και την αναδιάταξη του κολλαγόνου ενισχύοντας τον TGF-β και αναστέλλοντας τη δραστηριότητα MMP3. Αυτή η μελέτη είναι η πρώτη μελέτη σε μοντέλο ποντικού που δείχνει την άμεση επίδραση του HIFU στο φωτογηρασμένο δέρμα, υποστηρίζοντας περαιτέρω τη χρήση του HIFU στην αναζωογόνηση του δέρματος με στόχο την αναστροφή των μορφολογικών επιπτώσεων της φωτογήρανσης.(251)



### **2.16.6. Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs)**

Πρόσφατα, τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs) θεωρήθηκαν το πιο κρίσιμο συστατικό για την αναζωογόνηση του δέρματος, επειδή είναι η κύρια πηγή για την αναγέννηση της επιδερμίδας. Τα MSC είναι πολυδύναμα κύτταρα που μπορούν να προέρχονται από διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του μυελού των οστών, του αίματος του ομφάλιου λώρου και του λιπώδους ιστού. (252)

Νέες θεραπείες βασισμένες σε βλαστοκύτταρα με χρήση αυξητικών παραγόντων μπορούν να επιδιορθώσουν τον κατεστραμμένο δερματικό ιστό μέσω μιας άμεσης κυτταρικής επίδρασης - των πολύπλοκων παρακρινών μηχανισμών που εκκρίνουν διαφορετικά εξωκυτταρικά μόρια , ιντερλευκίνες, αυξητικούς παράγοντες και άλλες πρωτεΐνες. (252)

Η μελέτη του Lee, (252) έδειξε ότι η τοπική εφαρμογή με βλαστοκύτταρα προερχόμενα από λιποκύτταρα (ADSC-CM) σε συνδυασμό με νιασιναμίδη 2% μείωσε περαιτέρω τις ρυτίδες και τις μελαγχρωματικές δερματικές βλάβες μετά από θεραπεία με fractional ablative laser, παρέχοντας σημαντικά μεγαλύτερη αναζωογόνηση του δέρματος. (252)

Επιπλέον, η μελέτη έδειξε τις αντιφλεγμονώδεις και αυξημένες επιδράσεις επούλωσης τραυμάτων και ανανέωσης του δέρματος του ADSC-CM μαζί με νιασιναμίδη in vitro. Ωστόσο απαιτούνται μελλοντικές κλινικές μελέτες με μεγαλύτερο πληθυσμό και εκτεταμένη περίοδο παρακολούθησης για να υποστηριχθούν τα οφέλη του ADSC-CM μαζί με νιασιναμίδη στην αναζωογόνηση του δέρματος. (252)

### **Μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs) και Dermaroller**

Τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs) έχουν το πλεονέκτημα ότι είναι εύκολο να απομονωθούν, και απελευθερώνουν αρκετούς αυξητικούς παράγοντες με αυτοκρινείς και παρακρινούς τρόπους. (253)

Υπάρχουν διάφοροι τύποι MSCs, συμπεριλαμβανομένων των:

1. βλαστοκυττάρων που προέρχονται από λιπώδη ιστό,
2. των βλαστοκυττάρων που προέρχονται από τον μυελό των οστών (BMMSCs) και
3. των μεσεγχυματικών βλαστοκυττάρων που προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο (UC-MSCs-CM)

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι σε σύγκριση με τα BMMSC (βλαστοκύτταρα που προέρχονται από τον μυελό των οστών), τα UC-MSCs-CM μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα που προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο μπορούν να σχηματίσουν πρόωρα λιποκύτταρα, κολλαγόνο τύπου 1 και 2. (253)

Η αντικειμενική αξιολόγηση αποκάλυψε σημαντικές βελτιώσεις στη φωτεινότητα του δέρματος (μειωμένος δείκτης μελανίνης και καφέ κηλίδες) και στην υφή του δέρματος (μειωμένες ρυτίδες και πόρους και αυξημένη ελαστικότητα δέρματος) στα hUC-MSCs-CM. Ο συνδυασμός hUC-MSCs-CM και MN (Microneedling) επιδεικνύει αντιγηραντική αποτελεσματικότητα και αυτό θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αναζωογόνηση του προσώπου στο μέλλον. (253)

Τα ρυθμισμένα μέσα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα που προέρχονται από αμνιακό υγρό (AF-MSC-CM) δείχνουν αύξηση στους αυξητικούς παράγοντες, τις χημειοκίνες και τις κυτοκίνες όπως VEGF, TGF- $\beta$ , IL-6, IL-8 και TNF- $\alpha$ , τα οποία είναι άφθονα κατά τη φλεγμονώδη φάση της επούλωσης του τραύματος. Κατά συνέπεια, το AF-MSC-CM έχει έναν πιθανό ρόλο στη διαχείριση της φωτογήρανσης. Το ποσοστό βελτίωσης του γηρασμένου δέρματος αυξήθηκε σημαντικά στη συνδυασμένη θεραπευτική πλευρά (AF-MSC-CM και dermaroller [DR]), σε σύγκριση με την άλλη πλευρά (DR μόνο). (254)

Η αναδιαμόρφωση των δερματικών δομών παρατηρήθηκε κυρίως στη συνδυασμένη πλευρά. Παρατηρήθηκε επίσης σημαντική αύξηση στο πάχος της επιδερμίδας και στις δύο πλευρές που

υποβλήθηκαν σε θεραπεία. Επομένως, το AF-MS-CM σε συνδυασμό με το skin needling ήταν πιο αποτελεσματικό στη διαχείριση της γήρανσης του προσώπου από το skin needling μόνο. (254)

### **2.16.7. Platelet-Rich Plasma (PRP)**

Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια, Platelet-rich plasma, (PRP) είναι ένας αυτόλογος ορός που περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις αιμοπεταλίων και αυξητικούς παράγοντες. Περιέχει πλάσμα σε συγκεντρώσεις 2 έως 8 φορές μεγαλύτερες από το αναλλοίωτο πλήρες αίμα. (255)

Ο συνδυασμός PRP με θεραπείες laser και microneedling βελτιώνει την επούλωση των πληγών και συντομεύει τους χρόνους αποκατάστασης, ενώ παράλληλα μειώνει το ερύθημα, τη διαδερμική απώλεια νερού (TEWL), και την μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση. (256)

Στην μελέτη του Na, (257) οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με PRP μετά από Fractional CO<sub>2</sub> Laser ή Erbium Laser έδειξαν βελτιωμένη ελαστικότητα δέρματος, αυξημένους ινοβλάστες και ιδιαίτερα παχύτερες δέσμες κολλαγόνου σε σύγκριση με θέσεις που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με λέιζερ χωρίς προσθήκη PRP.

Στην μελέτη του Gawdat, (258) ο συνδυασμός Fractional microneedling RF και PRP παρουσίασε στατιστικά σημαντική βελτίωση το μέσο πάχος του δέρματος και αποδείχθηκε ως μια ισχυρή, ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδο θεραπείας για την ήπια έως μέτρια χαλάρωση στην περιοχή του λαιμού.

Επιπλέον, ο συνδυασμός PRP με θεραπείες λέιζερ, microneedling, δερματικά πληρωτικά (dermal fillers) και αυτόλογο μόσχευμα λίπους παράγει συνεργιστικά αποτελέσματα, οδηγώντας σε βελτιωμένα αισθητικά αποτελέσματα. Το PRP δείχνει πολλά υποσχόμενες χρήσεις στον τομέα της δερματολογίας, ωστόσο απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να ελεγχθεί η εγκυρότητά του μόνο του ή σε συνδυασμούς για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων. (255)

### **2.16.8. Στρατηγικές αντιγήρανσης**

Ενώ η φυσική γήρανση καθορίζεται γενετικά, η εξωγενής γήρανση μπορεί να προληφθεί. Η χρονολογική και περιβαλλοντική γήρανση αποδυναμώνει τη δομή και τις λειτουργίες του δέρματος. Ο φραγμός του δέρματος, οι ελαστικές και μηχανικές ιδιότητες του δερματικού ιστού καθώς και η αγγειακή του αντιδραστικότητα επηρεάζονται από τη γήρανση. Συνοπτικά οι στρατηγικές αντιγήρανσης και αποκατάστασης του δέρματος που επιχειρούν να αντιστρέψουν τα δερματικά και επιδερμικά σημάδια της χρονολογικής γήρανσης αλλά και της φωτογήρανσης, μπορούν να ομαδοποιηθούν στις ακόλουθες προσεγγίσεις, σύμφωνα με τον Ganceviciene, (259).

Πίνακας 2.5. Αντιγηραντικές προσεγγίσεις (259)  
<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/derm.22804>

Κοσμητολογική φροντίδα (Cosmetological care)	Καθημερινή φροντίδα δέρματος Κατάλληλη αντηλιακή προστασία Αισθητικές μη επεμβατικές διαδικασίες
Τοπικά φάρμακα ή τοπικοί παράγοντες (Topical medicine agents or topical agents)	Αντιοξειδωτικά Ρυθμιστές κυττάρων
Επεμβατικές μέθοδοι (Invasive procedures)	Χημικά peeling Συσκευές ορατού φωτός Έντονο παλμικό φως (IPL) Αφαιρετική και μη αφαιρετική φωτοαναζωογόνηση με λέιζερ Ραδιοσυχνότητες (RF) Ενέσιμη βιοδιέγερση και αναζωογόνηση του δέρματος Πρόληψη δυναμικών ρυτίδων Διόρθωση στατικών, ανατομικών ρυτίδων Αποκατάσταση (ανακατανομή) λίπους και απώλεια όγκου, αύξηση του δέρματος και διαμόρφωση περιγράμματος
Συστηματικοί παράγοντες (Systemic agents)	Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης Αντιοξειδωτικά
Αποφυγή εξωγενών παραγόντων γήρανσης, διόρθωση του τρόπου ζωής και των συνηθειών (Avoiding of exogenous factors of aging, correction of life style and habits)	Κάπνισμα Ρύπανση Ηλιακή UV ακτινοβολία Στρες Διατροφή, περιορισμός διατροφής και συμπληρώματα διατροφής Σωματική δραστηριότητα Έλεγχος της γενικής υγείας
Προληπτική ιατρική (Preventive medicine)	

Το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα αντιγήρανσης του δέρματος είναι η συνεχής, βήμα προς βήμα διαδικασία, η οποία συνδυάζει διάφορες μεθόδους βιοαναζωογόνησης και αναζωογόνησης του δέρματος, αύξηση και αποκατάσταση κάθε στιβάδας του δέρματος ξεχωριστά και υπό το φως πολλών άλλων παραγόντων από ένα στυλ ζωής για το ανοσοποιητικό, γενετικό, συναισθηματικό προφίλ και την κατάσταση της υγείας γενικότερα. (259)

### 3. Συμπεράσματα

Ο ήλιος είναι η πιο σημαντική πηγή υπεριώδους, ορατής και υπέρυθρης ακτινοβολίας. Η ηλιακή ακτινοβολία που φτάνει στην επιφάνεια της Γης περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, συμπεριλαμβανομένου του υπεριώδους και του ορατού φωτός, το οποίο απορροφάται από τα χρωμοφόρα του δέρματος, με αποτέλεσμα τη δημιουργία αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS).

Τα ROS προκαλούν καταστροφική οξειδωση του DNA, συμπεριλαμβανομένης της οξειδωσης των νουκλεϊκών οξέων, των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και άλλων κυτταρικών οργανιδίων όπως τα μιτοχόνδρια, με αποτέλεσμα τη συνολική φωτοφθορά και την ορατή γήρανση των ιστών.

Το μπλε φως περιγράφεται συνήθως εντός της περιοχής από 380 nm έως 495 nm και μπορεί να βρεθεί σε πολλές τεχνητές πηγές εκτός από τον ήλιο, όπως στις διόδους εκπομπής φωτός (LED) και στις οθόνες των ηλεκτρονικών συσκευών. Τις τελευταίες δεκαετίες, ο χρόνος έκθεσης του δέρματος σε αυτές τις πηγές έχει αυξηθεί σημαντικά καθώς ο πληθυσμός έχει ψηφιοποιηθεί σταδιακά και αυτές οι συσκευές αποτελούν πλέον αναπόσπαστο μέρος για τη λειτουργικότητα της κοινωνίας. Ο χρόνος που αφιερώνεται μπροστά σε ψηφιακές συσκευές αυξάνεται συνεχώς, γεννώντας τον όρο «screentime». Αυτό το φαινόμενο της σύγχρονης εποχής, ονομάζεται επίσης ψηφιακή ρύπανση και κλονίζει την έννοια της υγιούς γήρανσης καθώς αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί σε αυτόν τον τομέα, εντοπίζοντας ασθένειες που σχετίζονται με τις πόλεις.

Το μπλε φως, επίσης γνωστό και ως HEV light (High Energy Visible light), βρέθηκε ότι έχει την ικανότητα να διεισδύει βαθύτερα στο δέρμα, σε σύγκριση με τις ακτίνες UVA και UVB. Μάλιστα, μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η μελάγχρωση που οφείλεται στο ορατό φως είναι πιο επίμονη σε σχέση με την μελάγχρωση που προκαλείται από την UVA ακτινοβολία, ειδικά σε άτομα με φωτοτύπο FST IV-VI. Έχει αποδειχθεί ότι 50% του συνολικού οξειδωτικού φορτίου του δέρματος οφείλεται στις ορατές περιοχές του φάσματος, συμβάλλοντας στην φωτογήρανση του δέρματος με παρόμοιο μηχανισμό με εκείνο της UVA ακτινοβολίας καθώς και οι δύο βασίζονται περισσότερο στη δημιουργία σχηματισμού ελεύθερων ριζών, σε αντίθεση με την UVB που ασκεί τα αποτελέσματά της μέσω της βλάβης του DNA.

Οι ερευνητές έχουν διαπιστώσει ότι τα μήκη κύματος χαμηλότερης ενέργειας μπλε φωτός δεν παράγουν τα ίδια αποτελέσματα με αυτά της βραχύτερης και υψηλότερης ενέργειας μηκών

κύματος και αυτό εξηγεί γιατί μπορεί να είναι τόσο επιβλαβές όσο και ωφέλιμο. Το μήκος κύματος και η ένταση του στην κλινική εφαρμογή ποικίλλει ανάλογα με το σκοπό ή το είδος της θεραπείας και αποδεικνύεται ασφαλές και αποτελεσματικό σε μια ποικιλία δερματολογικών διαταραχών, όπως η ακτινική κεράτωση, η ψωρίαση, το έκζεμα, κ.α.

Πολυάριθμες μελέτες έχουν καταδείξει τις αναμφισβήτητες αρνητικές επιπτώσεις του μπλε φωτός το οποίο είναι υπεύθυνο για την αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και της αυξημένης μελάγχρωσης, καθώς πρόσφατες αναφορές καταλήγουν ότι η οξειδωτική προϋπάρχουσα μελανίνη φαίνεται να συμβάλλει στην αύξηση της μελάγχρωσης. Προκαλεί βλάβες στο κυτταρικό DNA, επηρεάζει τον κερκάρδιο ρυθμό των κυττάρων, αναστέλλει την αποκατάσταση του δερματικού φραγμού μετά από τραυματισμό και παρουσιάζει έντονη τοξικότητα στους ινοβλάστες του ανθρώπινου δέρματος οδηγώντας στην πρόωρη φωτογήρανση. Μπορεί επίσης να βλάψει τη δομή και την ελαστικότητά του δέρματος, υποστηρίζοντας έτσι την ανάγκη ανάπτυξης στρατηγικών προστασίας από το ορατό φως.

Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες λαμβάνοντας υπόψη περισσότερες παραμέτρους εκτός από τα μήκη κύματος, όπως οι συνολικές λαμβανόμενες δόσεις, η ακτινοβολία και οι χρόνοι χρόνιας έκθεσης, για την αξιολόγηση της πραγματικής συσσωρευτικής βλάβης στο δέρμα. Επιπλέον η σύγκριση μεταξύ των μελετών είναι δύσκολη, επειδή οι περισσότερες έρευνες χρησιμοποιούν διαφορετικές πηγές φωτός με διαφορετικά μήκη κύματος και οι μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε διαφορετικά κύτταρα όπως σε ανακατασκευασμένη ανθρώπινη επιδερμίδα, σε ποντίκια ή σε ανθρώπους.

Επειδή, το ορατό φως (400 nm - 700 nm) και η ακτινοβολία UVA1 (340 nm - 400 nm) προκαλούν συνεργιστικά μελάγχρωση και ερύθημα στο δέρμα, υποστηρίζεται ολοένα και περισσότερο η φωτοπροστασία έναντι του μπλε φωτός.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των περισσότερων τεχνητών αντηλιακών συστατικών εμποδίζονται από τη φωτοσταθερότητά τους, την τοξικότητα και τη βλάβη που προκαλούν στα θαλάσσια οικοσυστήματα. Ως εκ τούτου, η ανάπτυξη νέων, ασφαλών φίλτρων ευρέος φάσματος για την αποτελεσματική προστασία του δέρματος από τις επιπτώσεις της ηλιακής ακτινοβολίας είναι ένα αναδυόμενο κρίσιμο ζήτημα. Υπάρχει ιδιαίτερη ανάγκη να βρεθούν καινοτόμα και αποτελεσματικά αντηλιακά φίλτρα που να μπορούν να αποτρέψουν τόσο από την υπεριώδη όσο και από την ορατή προκληθείσα φωτοφθορά. Το οξειδίο του Ψευδαργύρου

(Parsol® ZX, DMS), το διοξείδιο του τιτανίου (Parsol® TX), καθώς και τα οξείδια σιδήρου, αποδείχθηκαν αποτελεσματικά, ασφαλή και φιλικά προς το περιβάλλον, όσον αφορά την προστασία από το ορατό μπλε φως υψηλής ενέργειας. Επιπρόσθετα, το οργανικό φίλτρο BDBP και το TriAsorB που είναι πρόσφατα αναπτυγμένα οργανικά φίλτρα και η αντηλιακή σύνθεση TDF® Blu Voile αποδείχθηκαν ότι παρέχουν προστασία από το μπλε φως. Αντίθετα, τα συμβατικά αντηλιακά ευρέος φάσματος δεν περιέχουν κανένα παράγοντα αποκλεισμού του μπλε φωτός και κανένα από τα επί του παρόντος διαθέσιμα οργανικά φίλτρα UV που αναφέρονται στη μονογραφία του FDA δεν προστατεύει από το ορατό φως.

Τα βοτανικά εκχυλίσματα όπως η υδροξυτυροσόλη, το *deschampsia antarctica* Edafence (EDA), το εκχύλισμα ροδιού, το *Rheum rhaponticum* L. Rhizome, το *Withania Somnifera* και το *Polypodium leucotomos* (Fernblock) είναι ιδιαίτερα ενδιαφέροντα καθώς χαρακτηρίζονται από χαμηλή τοξικότητα και αποδείχθηκαν αποτελεσματικά γιατί εκτός από την φωτοπροστατευτική τους δράση έναντι της υπεριώδους και μπλε ακτινοβολίας, παρουσιάζουν παράλληλα αντιοξειδωτικές, αντιγηραντικές και λευκαντικές ιδιότητες.

Επιπρόσθετα, η χρήση φυσικών και συνθετικών αντιοξειδωτικών για τη μείωση της επιβλαβούς επίδρασης των αντιδραστικών ριζών οξυγόνου, είναι μια νέα προσέγγιση για την πρόληψη της φθοράς που προκαλείται από την έκθεση στο μπλε φως. Αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για τη μείωση της μελανογένεσης και την πρόληψη της φωτογήρανσης. Τα προϊόντα με αντιοξειδωτική δράση συμπεριλαμβάνουν πολυφαινόλες (φλαβονοειδή, κουμαρίνες, ανθοκυανίνες, κατεχίνες, τανίνες και στιλβένια), αλκαλοειδή, καρροτενοειδή και βιταμίνες. Η βιταμίνη C, το συνένζυμο Q10, η α-τοκοφερόλη και νανογαλακτώματα που περιέχουν τις προαναφερθείσες ενώσεις χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο ως αναστολείς της υπεριώδους και ορατής ακτινοβολίας σε αντηλιακά σκευάσματα λόγω των αξιοσημείωτων αντιοξειδωτικών τους ιδιοτήτων.

Επίσης, οι βιοδραστικές ενώσεις που λαμβάνονται από τα φύκια εμφανίζουν αντιοξειδωτική, αντιρυτιδική, αντιμικροβιακή και φωτοπροστατευτική δράση με αποτέλεσμα ο αριθμός των προϊόντων που παράγονται στο εμπόριο από φύκια να αυξάνεται σταδιακά. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη έρευνα για τον εντοπισμό των ειδών φυκών που είναι διαθέσιμα και θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν ζητήματα ασφάλειας για την προσθήκη τους σε καλλυντικά σκευάσματα,



καθώς ενδέχεται να περιέχουν βαρέα μέταλλα, υπολείμματα φυτοφαρμάκων, διοξίνες ή θαλάσσιες βιοτοξίνες.

Ο ολιγοσακχαρίτη χιτοζάνης (COS), το σταγονίδιο του νερού (*Oenanthe javanica*), η νιασιναμίδη, το Αιθανολικό εκχύλισμα μαύρου ρυζιού και πολυάριθμες φυσικές ενώσεις που προέρχονται από τη θάλασσα (MDNC- Marine-Derived Natural Compounds) έχουν τη δυνατότητα να αναπτύξουν σκευάσματα αποτελεσματικά ενάντια στη φωτογήρανση και στις φωτοφθορές που προκαλούνται από την υπεριώδη και ορατή ακτινοβολία.

Το Alto Defense Serum™, η κρέμα νύχτας (NC) με νιασιναμίδη, υαλουρονικό οξύ, καρνοσίνη, πεπτίδια matricins, μελατονίνη, η αντηλιακή σύνθεση με βιταμίνη E, βιταμίνη C, diethylhexyl syringylidene malonate, licochalcone A, και glycyrrheticinic acid καθώς και η καλλυντική κρέμα (o/w) που περιέχει EAE (ethyl ascorbyl ether) αποδείχθηκαν αποτελεσματικά σκευάσματα που προστατεύουν από τις βλαβερές επιδράσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας, του μπλε φωτός και των μηκών κύματος IR, εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες και παρέχοντας αντιφλεγμονώδη δράση. Τα αποτελέσματα των μελετών έδειξαν ότι μειώνεται η διαδερμική απώλεια ύδατος, επαναφέρεται η ενυδάτωση και η ελαστικότητα του δέρματος και αποκαθίσταται ο δερματικός φραγμός. Παράλληλα ενισχύεται η παραγωγή νέου κολλαγόνου, αυξάνοντας την ελαστικότητα του δέρματος, αυξάνεται η φωτεινότητα και μειώνονται τα επίπεδα ερυθρότητας και υπερμελάγχρωσης επιδεικνύοντας συνολικά φωτοπροστατευτικά αποτελέσματα.

Συνοψίζοντας, η καθημερινή χρήση αντηλιακού ευρέος φάσματος που περιέχει αντιοξειδωτικά και αντιγηραντικά ενεργά συστατικά μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τη φθορά από την υπεριώδη και ορατή ακτινοβολία, παρέχοντας μια ολοκληρωμένη φωτοπροστασία.

Η φωτοφθορά του δέρματος που προκαλείται από το ηλιακό φως χαρακτηρίζεται από, μειωμένη ελαστικότητα, ανομοιόμορφο τόνο, διαδερμική απώλεια ύδατος, κατακερματισμό του κολλαγόνου και ακανόνιστο επιδερμικό πάχος, οδηγώντας στην εμφάνιση ρυτίδων, χαλάρωσης, ξηρότητας, και υπερμελάγχρωσης.

Οι στρατηγικές αντιγήρανσης με τα μεμονωμένα ή τα συνδυαστικά πρωτόκολλα θεραπειών έχουν στόχο να αυξήσουν την ενυδάτωση του δέρματος, να ενισχύουν την αναπλαστική του ικανότητα, να ενεργοποιήσουν την δημιουργία νέου κολλαγόνου και να ενισχύσουν τις προ υπάρχουσες ίνες κολλαγόνου και ελαστίνης, αντιμετωπίζοντας συνολικά τα δερματικά

χαρακτηριστικά της φωτογήρανσης και αποκαθιστώντας το δέρμα από τις βλάβες της ηλιακής ακτινοβολίας.

Οι μέθοδοι μεσοθεραπείας είτε με την τεχνική της ηλεκτροδιάτρησης είτε με την τεχνική του microneedling θεωρούνται ασφαλή και αποτελεσματικά πρωτόκολλα για την διείσδυση των δραστικών συστατικών και την ανάπλαση της επιδερμίδας. Οι μελέτες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα και των δυο τεχνικών στη σημαντική μείωση των ρυτίδων, στην αυξημένη ελαστικότητα και σφριγηλότητα του δέρματος.

Επιπλέον, οι συσκευές κλασματικής ραδιοσυχνότητας (Fractional RF) και τα ενεργειακά συστήματα ραδιοσυχνότητας κλασματικής ραδιοσυχνότητας με μικροβελόνες (Fractional Microneedling RF) είναι δημοφιλείς επιλογές για τη βελτίωση της χαλάρωσης του δέρματος και των ρυτίδων. Επιπλέον, είναι μεταξύ των τεχνολογιών που εισήχθησαν πρόσφατα για την ανάπλαση του δέρματος με αυξημένη αποτελεσματικότητα, ταχύτερη ανάκτηση, μικρότερο χρόνο αποθεραπείας και λιγότερες παρενέργειες στο δικτυωτό χόριο. Το σύστημα θερμικής συστολής (TC) είναι επίσης μια νέα τεχνολογία που μπορεί να προωθήσει ένα αξιοσημείωτο αποτέλεσμα σύσφιξης.

Το Fractional microneedling RF βρέθηκε να βελτιώνει το μέλασμα μέσω της μειωμένης φλεγμονής, της αυξημένης αγγειογένεσης και της δραστηριότητας των μαστοκυττάρων και επομένως αποτελεί μέρος μια συνδυαστικής θεραπευτικής στρατηγικής με ταυτόχρονη χρήση θεραπειών που κυμαίνονται από τοπικά έως και από του στόματος φάρμακα μαζί με αντηλιακή προστασία. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στην κλινική πρακτική, το μέλασμα δεν επιδεινώθηκε στις θεραπείες κλασματικής ραδιοσυχνότητας με βελόνες, καθώς αυτό αποτελεί συχνά ανησυχία, ωστόσο απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

Τα λέιζερ, επαναφέρουν την επιφάνεια του δέρματος και η απολέπιση που προκαλούν τα καθιστά ικανά να μειώσουν τις λεπτές ρυτίδες, αλλά και δυνητικά έχουν τα πλεονεκτήματα για τη θεραπεία βαθύτερων ρυτίδων μέσω της διέγερσης της δημιουργίας νέου κολλαγόνου. Ειδικότερα, το λέιζερ χαμηλής ροής Q-switched Nd:YAG (LFQSNY), το Picosecond λέιζερ 1064-nm Nd:YAG και το ο συνδυασμός παλμικού λέιζερ 595 nm (PDL) με το κλασματικό λέιζερ διόδων χαμηλής ισχύος στα 1927 nm (FDL) αποδείχθηκαν από τις μελέτες ασφαλείς και αποτελεσματικές θεραπείες στην αντιμετώπιση του μελάσματος.

Ταυτόχρονα, τα λέιζερ φωτοβιοδιαμόρφωσης (PBM), και οι θεραπείες με έντονο παλμικό φως (IPL) έχουν σημαντική επίδραση στον τόνο του δέρματος, ενεργοποιώντας τη σύνθεση κολλαγόνου η οποία οδηγεί σε αύξηση της συνοχής του δέρματος. Επίσης, ο συνδυασμός του IPL με Non Ablative Fractional Laser (NAFL) σε ένα πρωτόκολλο θεραπείας μίας συνεδρίας αποδείχθηκε ασφαλής και οδήγησε σε μια συνεργιστική και μακροχρόνια επίδραση στις διάφορες κλινικές εκδηλώσεις του φωτογηρασμένου δέρματος.

Νέοι τύποι συσκευών λέιζερ εμφανίζονται, συμπεριλαμβανομένων συσκευών που λειτουργούν με διάρκεια παλμού picosecond σε συνδυασμό με συστοιχία μικροφακών, οι οποίες θεωρούνται ως μια νέα ανακάλυψη για την αναζωογόνηση του δέρματος.

Πολυάριθμες κλινικές μελέτες και δημοσιεύσεις, ανεξάρτητες και χορηγούμενες από εταιρείες, έχουν αποδείξει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του μικροεστιασμένου υπέρηχου με οπτικοποίηση (MFU-V) στην αναζωογόνηση του δέρματος. Τα ευρήματα δείχνουν ότι η θεραπεία με HIFU ανορθώνει και συσφίγγει το δέρμα, μέσω του σχηματισμού και της αναδιάταξης του κολλαγόνου.

Νέες θεραπείες βασισμένες σε βλαστοκύτταρα με χρήση αυξητικών παραγόντων μπορούν να επιδιορθώσουν τον κατεστραμμένο δερματικό ιστό μέσω μιας άμεσης κυτταρικής επίδρασης. Τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα (MSCs) από μόνα τους αλλά και σε συνδυασμό με το microneedling δείχνουν σημαντικές βελτιώσεις στη φωτεινότητα και στην υφή του δέρματος και αυξημένη ελαστικότητα. Ωστόσο απαιτούνται μελλοντικές κλινικές μελέτες με μεγαλύτερο πληθυσμό και εκτεταμένη περίοδο παρακολούθησης για να υποστηριχθούν τα αυτά οφέλη.

Το πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια, Platelet-rich plasma, και ο συνδυασμός PRP με θεραπείες λέιζερ και microneedling, λειτουργούν συνεργιστικά ενισχύοντας το τελικό αποτέλεσμα. Επίσης, ο συνδυασμός Fractional microneedling RF και PRP παρουσιάζει σημαντική βελτίωση στο μέσο πάχος του δέρματος και αποδείχθηκε ως μια ισχυρή, ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδο θεραπείας για την ήπια έως μέτρια χαλάρωση στην περιοχή του λαιμού. Το PRP δείχνει πολλά υποσχόμενες χρήσεις στην αναζωογόνηση του δέρματος, ωστόσο απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να ελεγχθεί η εγκυρότητά του μόνο του ή σε συνδυασμούς για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων.

Οι ελάχιστες επεμβατικές επεμβάσεις αυξάνονται σε ζήτηση και δημοτικότητα με πρόσφατη τάση προς μια πιο φυσική εμφάνιση. Η βελτίωση του δέρματος μπορεί να επιτευχθεί με

ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες με σύγχρονες συσκευές βασισμένες στην ενέργεια που έχουν ελάχιστες παρενέργειες και μειωμένο χρόνο αποκατάστασης.

Ως εκ τούτου, τις τελευταίες δεκαετίες έχουν αναπτυχθεί στρατηγικές αντιγήρανσης από δερματολόγους, αισθητικούς-κοσμητολόγους και πλαστικούς χειρουργούς. Μια συνδυαστική προσέγγιση μπορεί να προσφέρει βέλτιστα αποτελέσματα στην αποκατάσταση των δερματικών βλαβών που προκαλούνται από την υπεριώδη και ορατή ακτινοβολία και κατά συνέπεια στην συνολική βελτίωση της εμφάνισης του φωτογηρασμένου δέρματος.

Η ηλικία, οι προηγούμενες επεμβάσεις ή χειρουργικές επεμβάσεις, η γενική κατάσταση της υγείας, ο τύπος του δέρματος, ο τρόπος ζωής και πολλοί άλλοι παράγοντες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν από την επιλογή της κάθε επεμβατικής ή μη επεμβατικής τεχνικής. Το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα αντιγήρανσης του δέρματος είναι η συνεχής, βήμα προς βήμα διαδικασία, η οποία συνδυάζει διάφορες μεθόδους βιοαναζωογόνησης και αναζωογόνησης του δέρματος με στόχο την επίτευξη μιας υγιούς, λείας, χωρίς χρωματικές ατέλειες και ελαστικής επιδερμίδας.

Το μπλε φως αποτελεί ένα νέο επιστημονικό ενδιαφέρον καθώς πρόσφατες μελέτες επιβεβαίωσαν κλινικά το είδος των δερματικών αλλαγών που συμβαίνουν κατά τη μακροχρόνια έκθεση στο μπλε φως.

Την τελευταία δεκαετία και ειδικά από το 2020 λόγω της πανδημίας COVID-19, εδραιώθηκε η καθημερινή και πολύωρη χρήση ηλεκτρονικών συσκευών από την παιδική ήδη ηλικία, είτε για λόγους ψυχαγωγίας είτε για λόγους εκπαίδευσης και εργασίας.

Με την αυξημένη έκθεση στις οθόνες, θα ήταν χρήσιμο να προσδιοριστεί και να μελετηθεί περαιτέρω η έκταση της επίδρασης του μπλε φωτός στο δέρμα. Να προσδιοριστεί ο μέγιστος επιτρεπόμενος χρόνος έκθεσης αλλά και ταυτόχρονα η ελάχιστη επιτρεπτή απόσταση από την εκάστοτε πηγή έκθεσης.

Κρίνεται αναγκαία η ενημέρωση αλλά και η υποστήριξη προληπτικών μέτρων στον γενικό πληθυσμό για την ολοκληρωμένη φωτοπροστασία τόσο από την υπεριώδη όσο και από την ορατή ακτινοβολία.

Είναι απαραίτητη η ανάπτυξη νέων, ασφαλών φίλτρων ευρέος φάσματος και η δημιουργία εξειδικευμένων και εξατομικευμένων καλλυντικών σκευασμάτων ανάλογα με τον φωτότυπο

και τα χαρακτηριστικά του κάθε τύπου δέρματος, εμπλουτισμένα με αντιοξειδωτικά, ενυδατικούς παράγοντες, πρεβιοτικά και αντιγηραντικά ενεργά συστατικά για μια πιο ολοκληρωμένη αντηλιακή προστασία ώστε να ελαχιστοποιηθεί ή και να αποτραπεί η φωτοφθορά από την μπλε ακτινοβολία.

## 4. Βιβλιογραφία

1. Dong K, Goyarts EC, Pelle E, Trivero J, Pernodet N. Blue light disrupts the circadian rhythm and create damage in skin cells. *International Journal of Cosmetic Science*. 2019;41(6):558–62.
2. Araviiskaia E, Berardesca E, Bieber T, Gontijo G, Sanchez Viera M, Marrot L, Chuberre B, Dreno B. The impact of airborne pollution on skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019 Aug;33(8):1496-1505. doi: 10.1111/jdv.15583. Epub 2019 Apr 26. PMID: 30897234; PMCID: PMC6766865.
3. Kligman AM. Early destructive effect of sunlight on human skin. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1969;210(13):2377.
4. Kligman, L.H. and Kligman, A.M. The nature of photoaging: its prevention and repair. *Photodermatology* 3, 215–227 (1986).
5. J. Moan 7 Visible Light and UV Radiation. Radiation at Home, Outdoors and in the Work-Place (2001) Scandinavian Science Publisher®, Oslo. 2001 Dag Brune, Ragnar Hellborg Bertil R. R. Persson, Rauno Pääkkönen
6. Frederick JE, Snell HE, Haywood EK. Solar ultraviolet radiation at the earth's surface. *Photochem Photobiol*. 1989; 50:443-450.
7. Solano F. Photoprotection and skin pigmentation: Melanin-related molecules and some other new agents obtained from natural sources. *Molecules*. 2020;25(7):1537.
8. Lim HW, Kohli I, Ruvolo E, Kolbe L, Hamzavi IH. Impact of visible light on skin health: The role of antioxidants and free radical quenchers in skin protection. *J Am Acad Dermatol* 2022;86:S27–37. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.12.024>.
9. Campiche R, Curpen SJ, Lutchmanen-Kolanthan V, Gougeon S, Cherel M, Laurent G, Gempeler M, Schuetz R. Pigmentation effects of blue light irradiation on skin and how to protect against them. *Int J Cosmet Sci*. 2020 Aug;42(4):399-406. doi: 10.1111/ics.12637. PMID: 32478879; PMCID: PMC7496068.
10. Bonnans M, Fouque L, Pelletier M, Chabert R, Pinacolo S, Restellini L, Cucumel K. Blue light: Friend or foe ? *J Photochem Photobiol B*. 2020 Nov;212:112026. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2020.112026. Epub 2020 Sep 15. PMID: 32979781.
11. J. Moan 7 Visible Light and UV Radiation. Radiation at Home, Outdoors and in the Work-Place (2001) Scandinavian Science Publisher®, Oslo. 2001 Dag Brune, Ragnar Hellborg Bertil R. R. Persson, Rauno Pääkkönen
12. Renard G, Leid J. Les dangers de la lumière bleue : la vérité ! [The dangers of blue light: True story!]. *J Fr Ophtalmol*. 2016 May;39(5):483-8. French. doi: 10.1016/j.jfo.2016.02.003. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27039979.
13. Shin DW. Various biological effects of solar radiation on skin and their mechanisms: implications for phototherapy. *Anim Cells Syst (Seoul)*. 2020 Jul 3;24(4):181–8.
14. Liebel F, Kaur S, Ruvolo E, Kollias N, Southall MD. Irradiation of skin with visible light induces reactive oxygen species and matrix-degrading enzymes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(7):1901–7.
15. Cohen L, Brodsky MA, Zubair R, Kohli I, Hamzavi IH, Sadeghpour M. Cutaneous interaction with visible light: What do we know. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020.
16. Wall AC, Gius JP, Buglewicz DJ, Banks AB, Kato TA. Oxidative stress and endoreduplication induced by blue light exposure to CHO Cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2019;841:31–5.

17. Avola R, Graziano AC, Pannuzzo G, Bonina F, Cardile V. Hydroxytyrosol from Olive Fruits prevents blue-light-induced damage in human keratinocytes and fibroblasts. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;234(6):9065–76.
18. Increased usage of smartphones during COVID-19: Is that blue light ... [Internet]. [cited 2022Dec12]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jocd.13662?af=R>
19. Ebbesen F, Madsen PH, Vandborg PK, Jakobsen LH, Trydal T, Vreman HJ. Bilirubin isomer distribution in jaundiced neonates during phototherapy with LED light centered at 497 nm (turquoise) vs. 459 nm (blue). *Pediatric Research*. 2016;80(4):511–5.
20. Austin E, Huang A, Adar T, Wang E, Jagdeo J. Electronic device generated light increases reactive oxygen species in human fibroblasts. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2018;50(6):689–95.
21. Mamalis A, Garcha M, Jagdeo J. Light emitting diode-generated blue light modulates fibrosis characteristics: Fibroblast proliferation, migration speed, and reactive oxygen species generation. *Lasers in Surgery and Medicine*. 2015;47(2):210–5.
22. Premi S, Wallisch S, Mano CM, Weiner AB, Bacchiocchi A, Wakamatsu K, et al. Chemiexcitation of melanin derivatives induces DNA photoproducts long after UV exposure. *Science*. 2015;347(6224):842–7.
23. Bernstein EF, Sarkas HW, Boland P. Iron oxides in novel skin care formulations attenuate blue light for enhanced protection against skin damage. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2021;20(2):532–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.13803>
24. Jo HL, Jung Y, YK, Kim N, Cho E, Han J, et al. Efficacy of ethyl ascorbyl ether-containing cosmetic cream on blue light-induced skin changes. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2021;21(3):1270–9.
25. Bacqueville D, Jacques-Jamin C, Dromigny H, Boyer F, Brunel Y, Ferret PJ, et al. Phenylene bis-Diphenyltriazine (triasorb), a new sunfilter protecting the skin against both UVB + UVA and blue light radiations. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2021;20(11):1475–86.
26. Rascalou A, Lamartine J, Poydenot P, Demarne F, Bechetoille N. Mitochondrial damage and cytoskeleton reorganization in human dermal fibroblasts exposed to artificial visible light similar to screen-emitted light. *Journal of Dermatological Science*. 2018;91(2):195–205.
27. Duteil L, Cardot-Leccia N, Queille-Roussel C, Maubert Y, Harmelin Y, Boukari F, et al. Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014 Sep;27(5):822–6.
28. Passeron T. The key question of irradiance when it comes to the effects of visible light in the skin. *Journal of Dermatological Science*. 2019;93(1):69–70.
29. J B O'Hagan.,\* M Khazova., and L L A Price [Low-energy light bulbs, computers, tablets and the blue light hazard] *Eye (Lond)*. Published online 2016 Jan 15 2016 Feb; 30(2): 230–233
30. Schiavi C, Giannaccare G. Eye and Pollution. In: Capello F, Gaddi AV, eds. *Clinical handbook of air pollution-related diseases*. Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2018:341-351
31. Ericsson Mobility Report [Internet]. Download the new report. 2022 [cited 2022Dec13]. Available from: <https://www.ericsson.com/en/reports-and-papers/mobility-report>
32. Passeron T. Melanocytes sense blue-light and regulate the pigmentation through the Opsin 3 [Internet]. 2017. <http://dx.doi.org/10.26226/morressier.595a9c5ad462b80296ca0309>

33. Hölker F, Moss T, Griefahn B, Kloas W, Voigt CC, Henckel D, et al. The Dark Side of Light: A transdisciplinary research agenda for light pollution policy. *Ecology and Society*. 2010;15(4).
34. Flies EJ, Mavoa S, Zosky GR, Mantzioris E, Williams C, Eri R, et al. Urban-associated diseases: Candidate diseases, environmental risk factors, and a path forward. *Environment International*. 2019;133:105187.
35. Alaimo A, Liñares GG, Bujjamer JM, Gorjod RM, Alcon SP, Martínez JH, et al. Toxicity of blue LED light and A2E is associated to mitochondrial dynamics impairment in Arpe-19 cells: Implications for age-related macular degeneration. *Archives of Toxicology*. 2019;93(5):1401–15.
36. Barolet D. Photobiomodulation in Dermatology: Harnessing Light from Visible to Near Infrared. *Med Res Arch*. 2018;6(1).
37. Haltaufderhyde K, Ozdeslik RN, Wicks NL, Najera JA, Oancea E. Opsin Expression in Human Epidermal Skin. *Photochem Photobiol*. 2015 Jan 13;91(1):117–23.
38. Reichrath J. Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer. New York, NY: Springer New York; 2014.
39. Chung YH, Jeong SA, Choi HS, Ro S, Lee JS, Park JK. Protective effects of ginsenoside Rg2 and astaxanthin mixture against UVB-induced DNA damage. *Anim Cells Syst (Seoul)*. 2018 Nov 2;22(6):400–6.
40. Widel M, Krzywon A, Gajda K, Skonieczna M, Rzeszowska-Wolny J. Induction of bystander effects by UVA, UVB, and UVC radiation in human fibroblasts and the implication of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*. 2014 Mar;68:278–87.
41. Honigsmann H. Erythema and pigmentation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2002 Apr;18(2):75–81.
42. Schmalwieser AW, Wallisch S, Diffey B. A library of action spectra for erythema and pigmentation. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2012 Dec 1;11(2):251–68.
43. Matsumura Y, Ananthaswamy HN. Short-term and long-term cellular and molecular events following UV irradiation of skin: implications for molecular medicine. *Expert Rev Mol Med*. 2002 Dec 13;4(26).
44. Douglas RH, Moan J, Ront G. *Light in Biology and Medicine*. Plenum, New York; 1991.
45. Cadet J, Berger M, Douki T, Morin B, Raoul S, Ravanat JL, et al. Effects of UV and visible radiation on DNA-final base damage. *Biol Chem*. 1997 Nov;378(11):1275–86.
46. Liu X, Zhang R, Shi H, Li X, Li Y, Taha A, et al. Protective effect of curcumin against ultraviolet A irradiation-induced photoaging in human dermal fibroblasts. *Mol Med Rep*. 2018 Mar 20;
47. Wang X, Heraud S, Thépot A, dos Santos M, Luo Z. The Whitening Properties of the Mixture Composed of Pomegranate, Osmanthus and Olive and the Protective Effects Against Ultraviolet Deleterious Effects. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021 May; Volume 14:561–73.
48. Maddodi N, Jayanthi A, Setaluri V. Shining Light on Skin Pigmentation: The Darker and the Brighter Side of Effects of UV Radiation†. *Photochem Photobiol*. 2012 Sep;88(5):1075–82.
49. del Bino S, Duval C, Bernerd F. Clinical and Biological Characterization of Skin Pigmentation Diversity and Its Consequences on UV Impact. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 8;19(9):2668.
50. Battie C, Jitsukawa S, Bernerd F, del Bino S, Marionnet C, Verschoore M. New insights in photoaging, UVA induced damage and skin types. *Exp Dermatol*. 2014 Oct;23:7–12.
51. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol*. 2008 Sep;26(5):464–76.
52. Yin Foo S, Nolan GP. NF-κB to the rescue: RELs, apoptosis and cellular transformation. *Trends in Genetics*. 1999 Jun;15(6):229–35.



53. Adhami VM, Afaq F, Ahmad N. Suppression of Ultraviolet B Exposure-Mediated Activation of NF- $\kappa$ B in Normal Human Keratinocytes by Resveratrol. *Neoplasia*. 2003 Jan;5(1):74–82.
54. Ginn-Pease ME, Whisler RL. Redox Signals and NF- $\kappa$ B Activation in T Cells. *Free Radic Biol Med*. 1998 Aug;25(3):346–61.
55. Juzeniene A, Moan J. Beneficial effects of UV radiation other than via vitamin D production. *Dermatoendocrinol*. 2012 Apr 27;4(2):109–17.
56. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol*. 2013 Jan 27;5(1):51–108.
57. Piotrowska A, Wierzbicka J, Żmijewski MA. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochim Pol*. 2016 Jan 28;63(1).
58. Neale RE, Khan SR, Lucas RM, Waterhouse M, Whiteman DC, Olsen CM. The effect of sunscreen on vitamin D: a review. *British Journal of Dermatology*. 2019 Nov 9;181(5):907–15.
59. Schwarz A, Navid F, Sparwasser T, Clausen BE, Schwarz T. 1,25-Dihydroxyvitamin D Exerts Similar Immunosuppressive Effects as UVR but Is Dispensable for Local UVR-Induced Immunosuppression. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012 Dec;132(12):2762–9.
60. Esmat S, Hegazy RA, Shalaby S, Chu-Sung Hu S, Lan CCE. Phototherapy and Combination Therapies for Vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017 Apr;35(2):171–92.
61. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol*. 2018 Mar;45(3):287–92.
62. Rodenbeck DL, Silverberg JI, Silverberg NB. Phototherapy for atopic dermatitis. *Clin Dermatol*. 2016 Sep;34(5):607–13.
63. Teske NM, Jacobe HT. Phototherapy for sclerosing skin conditions. *Clin Dermatol*. 2016 Sep;34(5):614–22.
64. Gęgotek A, Ambrożewicz E, Jastrząb A, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Rutin and ascorbic acid cooperation in antioxidant and antiapoptotic effect on human skin keratinocytes and fibroblasts exposed to UVA and UVB radiation. *Arch Dermatol Res*. 2019 Apr 19;311(3):203–19.
65. Schuch AP, Moreno NC, Schuch NJ, Menck CFM, Garcia CCM. Sunlight damage to cellular DNA: Focus on oxidatively generated lesions. *Free Radic Biol Med*. 2017 Jun;107:110–24.
66. Brennan M, Bhatti H, Nerusu KC, Bhagavathula N, Kang S, Fisher GJ, et al. Matrix Metalloproteinase-1 is the Major Collagenolytic Enzyme Responsible for Collagen Damage in UV-irradiated Human Skin. *Photochem Photobiol*. 2003;78(1):43.
67. Weiherrmann AC, Lorencini M, Brohem CA, de Carvalho CM. Elastin structure and its involvement in skin photoageing. *Int J Cosmet Sci*. 2017 Jun;39(3):241–7.
68. de Jager TL, Cockrell AE, du Plessis SS. Ultraviolet Light Induced Generation of Reactive Oxygen Species. In 2017. p. 15–23.
69. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel M, Trost A, Richter K. Oxidative Stress in Aging Human Skin. *Biomolecules*. 2015 Apr 21;5(2):545–89.
70. Chakraborty AK, Funasaka Y, Slominski A, Ermak G, Hwang J, Pawelek JM, et al. Production and release of proopiomelanocortin (POMC) derived peptides by human melanocytes and keratinocytes in culture: regulation by ultraviolet B. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 1996 Aug;1313(2):130–8.
71. Roméro-Graillet C, Aberdam E, Biagoli N, Massabni W, Ortonne JP, Ballotti R. Ultraviolet B Radiation Acts through the Nitric Oxide and cGMP Signal Transduction Pathway to Stimulate Melanogenesis in Human Melanocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 1996 Nov;271(45):28052–6.

72. Romes NB, Abdul Wahab R, Abdul Hamid M. The role of bioactive phytoconstituents-loaded nanoemulsions for skin improvement: a review. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2021 Jan 1;35(1):711–30.
73. Dupont E, Gomez J, Bilodeau D. Beyond UV radiation: A skin under challenge. *Int J Cosmet Sci*. 2013 Jun;35(3):224–32.
74. de Assis LVM, Moraes MN, Magalhães-Marques KK, Castrucci AM de L. Melanopsin and rhodopsin mediate UVA-induced immediate pigment darkening: Unravelling the photosensitive system of the skin. *Eur J Cell Biol*. 2018 Apr;97(3):150–62.
75. Denda M, Fuziwara S. Visible Radiation Affects Epidermal Permeability Barrier Recovery: Selective Effects of Red and Blue Light. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008 May;128(5):1335–6.
76. D’Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV Radiation and the Skin. *Int J Mol Sci*. 2013 Jun 7;14(6):12222–48.
77. Schwarz A, Maeda A, Kernebeck K, van Steeg H, Beissert S, Schwarz T. Prevention of UV radiation-induced immunosuppression by IL-12 is dependent on DNA repair. *Journal of Experimental Medicine*. 2005 Jan 17;201(2):173–9.
78. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*. 1994 Dec;372(6508):773–6.
79. Kammeyer A, Luiten RM. Oxidation events and skin aging. *Ageing Res Rev*. 2015 May;21:16–29.
80. Choi HJ, Song BR, Kim JE, Bae SJ, Choi YJ, Lee SJ, et al. Therapeutic Effects of Cold-Pressed Perilla Oil Mainly Consisting of Linolenic acid, Oleic Acid and Linoleic Acid on UV-Induced Photoaging in NHDF Cells and SKH-1 Hairless Mice. *Molecules*. 2020 Feb 22;25(4):989.
81. Chen X, Gresham A, Morrison A, Pentland AP. Oxidative stress mediates synthesis of cytosolic phospholipase A2 after UVB injury. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism*. 1996 Jan;1299(1):23–33.
82. Isoherranen, Punnonen, Jansen, Uotila. Ultraviolet irradiation induces cyclooxygenase-2 expression in keratinocytes. *British Journal of Dermatology*. 1999 Jun;140(6):1017–22.
83. Her Y, Shin BN, Lee Y, Park J, Kim D, Kim K, et al. Oenanthe Javanica Extract Protects Mouse Skin from UVB Radiation via Attenuating Collagen Disruption and Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 21;20(6):1435.
84. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *The FASEB Journal*. 2007 Apr 22;21(4):976–94.
85. Khlghatian MK, Hadshiew IM, Asawanonda P, Yaar M, Eller MS, Gilchrist BA, et al. Tyrosinase Gene Expression is Regulated by p53. *Journal of Investigative Dermatology*. 2002 Jan;118(1):126–32.
86. Song JH, Bae EY, Choi G, Hyun JW, Lee MY, Lee HW, et al. Protective effect of mango (*Mangifera indica* L.) against UVB-induced skin aging in hairless mice. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013 Apr;29(2):84–9.
87. Rhodes LE, Belgi G, Parslew R, McLoughlin L, Clough GF, Friedmann PS. Ultraviolet-B-Induced Erythema is Mediated by Nitric Oxide and Prostaglandin E2 in Combination. *Journal of Investigative Dermatology*. 2001 Oct;117(4):880–5.
88. Avadhani KS, Manikkath J, Tiwari M, Chandrasekhar M, Godavarthi A, Vidya SM, et al. Skin delivery of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and hyaluronic acid loaded nano-transfersomes for antioxidant and anti-aging effects in UV radiation induced skin damage. *Drug Deliv*. 2017 Jan 1;24(1):61–74.

89. Rok J, Rzepka Z, Kowalska J, Banach K, Beberok A, Wrześniok D. Molecular and Biochemical Basis of Minocycline-Induced Hyperpigmentation—The Study on Normal Human Melanocytes Exposed to UVA and UVB Radiation. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 4;22(7):3755.
90. Quan T, Qin Z, Xia W, Shao Y, Voorhees JJ, Fisher GJ. Matrix-Degrading Metalloproteinases in Photoaging. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* 2009 Aug;14(1):20–4.
91. Kwak CS, Yang J, Shin CY, Chung JH. Topical or oral treatment of peach flower extract attenuates UV-induced epidermal thickening, matrix metalloproteinase-13 expression and pro-inflammatory cytokine production in hairless mice skin. *Nutr Res Pract.* 2018;12(1):29.
92. Khan A, Bai H, Shu M, Chen M, Khan A, Bai Z. Antioxidative and anti-photoaging activities of neferine upon UV-A irradiation in human dermal fibroblasts. *Biosci Rep.* 2018 Dec 21;38(6).
93. Illman SA, Keski-Oja J, Lohi J. Promoter characterization of the human and mouse epilysin (MMP-28) genes. *Gene.* 2001 Sep;275(1):185–94.
94. Cannarozzo G, Fazio G, Bennardo L, Tamburi F, Amoroso GF, del Duca E, et al. A New 675 nm Laser Device in the Treatment of Facial Aging: A Prospective Observational Study. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2021 Feb 1;39(2):118–22.
95. Agar N, Young AR. Melanogenesis: a photoprotective response to DNA damage? *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis.* 2005 Apr 1;571(1–2):121–32.
96. Ruvolo E, Boothby-Shoemaker W, Kumar N, Hamzavi IH, Lim HW, Kohli I. Evaluation of efficacy of antioxidant-enriched sunscreen products against long wavelength ultraviolet A1 and visible light. *Int J Cosmet Sci.* 2022 Jun 17;44(3):394–402.
97. Portillo M, Mataix M, Alonso-Juarranz M, Lorrio S, Villalba M, Rodríguez-Luna A, et al. The Aqueous Extract of Polypodium leucotomos (Fernblock®) Regulates Opsin 3 and Prevents Photooxidation of Melanin Precursors on Skin Cells Exposed to Blue Light Emitted from Digital Devices. *Antioxidants.* 2021 Mar 6;10(3):400.
98. Lorrio S, Rodríguez-Luna A, Delgado-Wicke P, Mascaraque M, Gallego M, Pérez-Davó A, et al. Protective Effect of the eikon Skin Cells against Blue Light Emitted from Digital Devices. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 2;21(3):988.
99. Bennet D, Viswanath B, Kim S, An JH. An ultra-sensitive biophysical risk assessment of light effect on skin cells. *Oncotarget.* 2017 Jul 18;8(29):47861–75.
100. Zastrow L, Meinke MC, Albrecht S, Patzelt A, Lademann J. From UV Protection to Protection in the Whole Spectral Range of the Solar Radiation: New Aspects of Sunscreen Development. In 2017. p. 311–8.
101. Liebmann J, Born M, Kolb-Bachofen V. Blue-Light Irradiation Regulates Proliferation and Differentiation in Human Skin Cells. *Journal of Investigative Dermatology.* 2010 Jan;130(1):259–69.
102. Godley BF, Shamsi FA, Liang FQ, Jarrett SG, Davies S, Boulton M. Blue Light Induces Mitochondrial DNA Damage and Free Radical Production in Epithelial Cells. *Journal of Biological Chemistry.* 2005 Jun;280(22):21061–6.
103. Zastrow L, Groth N, Klein F, Kockott D, Lademann J, Ferrero L. UV, sichtbares Licht, Infrarot. *Der Hautarzt.* 2009 Apr 26;60(4):310–7.
104. Kim HJ, Son ED, Jung JY, Choi H, Lee TR, Shin DW. Violet Light Down-Regulates the Expression of Specific Differentiation Markers through Rhodopsin in Normal Human Epidermal Keratinocytes. *PLoS One.* 2013 Sep 17;8(9):e73678.

- 105.Lee HS, Jung SE, Kim SK, Kim YS, Sohn S, Kim YC. Low-Level Light Therapy with 410 nm Light Emitting Diode Suppresses Collagen Synthesis in Human Keloid Fibroblasts: An *In Vitro* Study. *Ann Dermatol*. 2017;29(2):149.
- 106.Mignon C, Uzunbajakava NE, Castellano-Pellicena I, Botchkareva N v., Tobin DJ. Differential response of human dermal fibroblast subpopulations to visible and near-infrared light: Potential of photobiomodulation for addressing cutaneous conditions. *Lasers Surg Med*. 2018 Oct;50(8):859–82.
- 107.Vandersee S, Beyer M, Lademann J, Darvin ME. Blue-Violet Light Irradiation Dose Dependently Decreases Carotenoids in Human Skin, Which Indicates the Generation of Free Radicals. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:1–7.
- 108.Simões TMS, Fernandes Neto J de A, de Oliveira TKB, Nonaka CFW, Catão MHC de V. Photobiomodulation of red and green lights in the repair process of third-degree skin burns. *Lasers Med Sci*. 2020 Feb 28;35(1):51–61.
- 109.Lan CCE, Ho PY, Wu CS, Yang RC, Yu HS. LED 590nm photomodulation reduces UVA-induced metalloproteinase-1 expression via upregulation of antioxidant enzyme catalase. *J Dermatol Sci*. 2015 May;78(2):125–32.
- 110.Kim H june, Choi MS, Bae IH, Jung J yong, Son ED, Lee TR, et al. Short Wavelength Visible Light Suppresses Innate Immunity-Related Responses by Modulating Protein S-Nitrosylation in Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016 Mar;136(3):727–31.
- 111.Choi MS, Kim HJ, Ham M, Choi DH, Lee TR, Shin DW. Amber Light (590 nm) Induces the Breakdown of Lipid Droplets through Autophagy-Related Lysosomal Degradation in Differentiated Adipocytes. *Sci Rep*. 2016 Jun 27;6(1):28476.
- 112.Gupta A, Dai T, Hamblin MR. Effect of red and near-infrared wavelengths on low-level laser (light) therapy-induced healing of partial-thickness dermal abrasion in mice. *Lasers Med Sci*. 2014 Jan 26;29(1):257–65.
- 113.Martignago CCS, Tim CR, Assis L, da Silva VR, Santos ECB dos, Vieira FN, et al. Effects of red and near-infrared LED light therapy on full-thickness skin graft in rats. *Lasers Med Sci*. 2020 Feb 5;35(1):157–64.
- 114.Kim YJ, Kim HJ, Kim HL, Kim HJ, Kim HS, Lee TR, et al. A Protective Mechanism of Visible Red Light in Normal Human Dermal Fibroblasts: Enhancement of GADD45A-Mediated DNA Repair Activity. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017 Feb;137(2):466–74.
- 115.Kim HS, Kim YJ, Kim SJ, Kang DS, Lee TR, Shin DW, et al. Transcriptomic analysis of human dermal fibroblast cells reveals potential mechanisms underlying the protective effects of visible red light against damage from ultraviolet B light. *J Dermatol Sci*. 2019 May;94(2):276–83.
- 116.Akhalaya MYa, Maksimov GV, Rubin AB, Lademann J, Darvin ME. Molecular action mechanisms of solar infrared radiation and heat on human skin. *Ageing Res Rev*. 2014 Jul;16:1–11.
- 117.Cios A, Ciepielak M, Szymański Ł, Lewicka A, Cierniak S, Stankiewicz W, et al. Effect of Different Wavelengths of Laser Irradiation on the Skin Cells. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 28;22(5):2437.
- 118.Austin E, Geisler AN, Nguyen J, Kohli I, Hamzavi I, Lim HW, et al. Visible light. Part I: Properties and cutaneous effects of visible light. *J Am Acad Dermatol*. 2021 May;84(5):1219–31.
- 119.Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Rutkowski K, Kosztyła-Hojna B, Rutkowski R. Optical radiation in modern medicine. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2013;4:246–51.

120. Garza ZCF, Born M, Hilbers PAJ, van Riel NAW, Liebmann J. Visible Blue Light Therapy: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Curr Med Chem*. 2019 Jan 21;25(40):5564–77.
121. Terakita A. The opsins. *Genome Biol*. 2005;6(3):213.
122. Regazzetti C, Sormani L, Debayle D, Bernerd F, Tulic MK, de Donatis GM, et al. Melanocytes Sense Blue Light and Regulate Pigmentation through Opsin-3. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018 Jan;138(1):171–8.
123. Serrage H, Heiskanen V, Palin WM, Cooper PR, Milward MR, Hadis M, et al. Under the spotlight: mechanisms of photobiomodulation concentrating on blue and green light. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2019 Aug 27;18(8):1877–909.
124. Buscone S, Mardaryev AN, Raafs B, Bikker JW, Sticht C, Gretz N, et al. A new path in defining light parameters for hair growth: Discovery and modulation of photoreceptors in human hair follicle. *Lasers Surg Med*. 2017 Sep;49(7):705–18.
125. Kusumoto J, Takeo M, Hashikawa K, Komori T, Tsuji T, Terashi H, et al. OPN4 belongs to the photosensitive system of the human skin. *Genes to Cells*. 2020 Mar 6;25(3):215–25.
126. Dai T, Gupta A, Murray CK, Vrahas MS, Tegos GP, Hamblin MR. Blue light for infectious diseases: *Propionibacterium acnes*, *Helicobacter pylori*, and beyond? *Drug Resistance Updates*. 2012 Aug;15(4):223–36.
127. Lister T, Wright PA, Chappell PH. Optical properties of human skin. *J Biomed Opt*. 2012 Sep 24;17(9):0909011.
128. Olinski LE, Lin EM, Oancea E. Illuminating insights into opsin 3 function in the skin. *Adv Biol Regul*. 2020 Jan;75:100668.
129. Darvin ME, Sterry W, Lademann J, Vergou T. The Role of Carotenoids in Human Skin. *Molecules*. 2011 Dec 16;16(12):10491–506.
130. Tsibadze A, Chikvaidze E, Katsitadze A, Kvachadze I, Tskhvediani N, Chikviladze A. [VISIBLE LIGHT AND HUMAN SKIN (REVIEW)]. *Georgian Med News*. 2015 Sep;(246):46–53.
131. Nakashima Y, Ohta S, Wolf AM. Blue light-induced oxidative stress in live skin. *Free Radic Biol Med*. 2017 Jul;108:300–10.
132. Mahmoud BH, Ruvolo E, Hexsel CL, Liu Y, Owen MR, Kollias N, et al. Impact of Long-Wavelength UVA and Visible Light on Melanocompetent Skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010 Aug;130(8):2092–7.
133. Zastrow L, Groth N, Klein F, Kockott D, Lademann J, Renneberg R, et al. The Missing Link – Light-Induced (280–1,600 nm) Free Radical Formation in Human Skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(1):31–44.
134. Silveira JP, Seito LN, Eberlin S, Dieamant GC, Nogueira C, Pereda MC, et al. Photoprotective and antioxidant effects of Rhubarb: inhibitory action on tyrosinase and tyrosine kinase activities and TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  and  $\alpha$ -MSH production in human melanocytes. *BMC Complement Altern Med*. 2013 Dec 27;13(1):49.
135. Magni G, Banchelli M, Cherchi F, Coppi E, Fraccalvieri M, Rossi M, et al. Experimental Study on Blue Light Interaction with Human Keloid-Derived Fibroblasts. *Biomedicines*. 2020 Dec 6;8(12):573.
136. Fischer MR, Abel M, Lopez Kostka S, Rudolph B, Becker D, von Stebut E. Blue light irradiation suppresses dendritic cells activation *in vitro*. *Exp Dermatol*. 2013 Aug;22(8):558–60.

137. Yoo JA, Yu E, Park SH, Oh SW, Kwon K, Park SJ, et al. Blue Light Irradiation Induces Human Keratinocyte Cell Damage via Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Regulation. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Dec 16;2020:1–14.
138. Lesiak A, Bednarski I, Narbutt J. Prospective 3-month study on the efficacy of UV-free blue light in mild psoriasis vulgaris treatment. *Advances in Dermatology and Allergology*. 2021;38(3):446–9.
139. Krutmann J, Medve-Koenigs K, Ruzicka T, Ranft U, Wilkens JH. Ultraviolet-free phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005 Apr;21(2):59–61.
140. Becker D, Langer E, Seemann M, Seemann G, Fell I, Saloga J, et al. Clinical Efficacy of Blue Light Full Body Irradiation as Treatment Option for Severe Atopic Dermatitis. *PLoS One*. 2011 Jun 8;6(6):e20566.
141. Keemss K, Pfaff SC, Born M, Liebmann J, Merk HF, von Felbert V. Prospective, Randomized Study on the Efficacy and Safety of Local UV-Free Blue Light Treatment of Eczema. *Dermatology*. 2016;232(4):496–502.
142. Queirós C, Garrido PM, Maia Silva J, Filipe P. Photodynamic therapy in dermatology: Beyond current indications. *Dermatol Ther*. 2020 Nov 28;33(6).
143. Lin J, Wan MT. Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014 May;145.
144. Borgia F, Giuffrida R, Caradonna E, Vaccaro M, Guarneri F, Cannavò S. Early and Late Onset Side Effects of Photodynamic Therapy. *Biomedicines*. 2018 Jan 29;6(1):12.
145. Weinstabl A, Hoff-Lesch S, Merk HF, von Felbert V. Prospective Randomized Study on the Efficacy of Blue Light in the Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology*. 2011;223(3):251–9.
146. Jung YR, Kim SJ, Sohn KC, Lee Y, Seo YJ, Lee YH, et al. Regulation of lipid production by light-emitting diodes in human sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2015 Apr 18;307(3):265–73.
147. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: part two—cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2005 Mar;2(1):1–23.
148. Kostović K, Pastar Z, Ceović R, Mokos ZB, Buzina DS, Stanimirović A. Photodynamic therapy in dermatology: current treatments and implications. *Coll Antropol*. 2012 Dec;36(4):1477–81.
149. Coats JG, Maktabi B, Abou-Dahech MS, Baki G. Blue Light Protection, Part I—Effects of blue light on the skin. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Mar 28;20(3):714–7.
150. Opländer C, Hidding S, Werners FB, Born M, Pallua N, Suschek C v. Effects of blue light irradiation on human dermal fibroblasts. *J Photochem Photobiol B*. 2011 May;103(2):118–25.
151. Wall AC, Gius JP, Buglewicz DJ, Banks AB, Kato TA. Oxidative stress and endoreduplication induced by blue light exposure to CHO cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2019 May;841:31–5.
152. Kohli I, Braunberger TL, Nahhas AF, Mirza FN, Mokhtari M, Lyons AB, et al. Long-wavelength Ultraviolet A1 and Visible Light Photoprotection: A Multimodality Assessment of Dose and Response. *Photochem Photobiol*. 2020 Jan 30;96(1):208–14.
153. Hu L, Xu G. Potential Protective Role of TRPM7 and Involvement of PKC/ERK Pathway in Blue Light-Induced Apoptosis in Retinal Pigment Epithelium Cells in Vitro. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2021 Nov;10(6):572–8.
154. Sadowska M, Narbutt J, Lesiak A. Blue Light in Dermatology. *Life*. 2021 Jul 8;11(7):670

155. Chamayou-Robert C, DiGiorgio C, Brack O, Doucet O. Blue light induces DNA damage in normal human skin keratinocytes. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2022 Jan 23;38(1):69–75.
156. González S, Zamarrón A, Lorrio S, Pérez-Davó A, Juarranz A. 1158 Fernblock prevents dermal cell damage induced by visible and infrared A radiation. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018 May;138(5):S197.
157. Opländer C, Deck A, Volkmar CM, Kirsch M, Liebmann J, Born M, et al. Mechanism and biological relevance of blue-light (420–453 nm)-induced nonenzymatic nitric oxide generation from photolabile nitric oxide derivatives in human skin in vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:1363–77.
158. Botta C, di Giorgio C, Sabatier AS, de Méo M. Genotoxicity of visible light (400–800nm) and photoprotection assessment of ectoin, l-ergothioneine and mannitol and four sunscreens. *J Photochem Photobiol B*. 2008 Apr;91(1):24–34.
159. Yamawaki Y, Mizutani T, Okano Y, Masaki H. The impact of carbonylated proteins on the skin and potential agents to block their effects. *Exp Dermatol*. 2019 Feb;28:32–7.
160. Haywood R, Wardman P, Sanders R, Linge C. Sunscreens Inadequately Protect Against Ultraviolet-A-Induced Free Radicals in Skin: Implications for Skin Aging and Melanoma? *Journal of Investigative Dermatology*. 2003 Oct;121(4):862–8.
161. Mamalis A, Koo E, Jagdeo J. Resveratrol Prevents Reactive Oxygen Species–Induced Effects of Light-Emitting Diode–Generated Blue Light in Human Skin Fibroblasts. *Dermatologic Surgery*. 2016 Jun;42(6):727–32.
162. Duteil L, Queille-Roussel C, Lacour JP, Montaudié H, Passeron T. Short-term exposure to blue light emitted by electronic devices does not worsen melasma. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Sep;83(3):913–4.
163. Becker A, Klapczynski A, Kuch N, Arpino F, Simon-Keller K, de La Torre C, et al. Gene expression profiling reveals aryl hydrocarbon receptor as a possible target for photobiomodulation when using blue light. *Sci Rep*. 2016 Dec 27;6(1):33847.
164. Hockberger PE, Skimina TA, Centonze VE, Lavin C, Chu S, Dadras S, et al. Activation of flavin-containing oxidases underlies light-induced production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in mammalian cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1999 May 25;96(11):6255–60.
165. Lawrence KP, Sarkany RPE, Acker S, Herzog B, Young AR. A new visible light absorbing organic filter offers superior protection against pigmentation by wavelengths at the UVR-visible boundary region. *J Photochem Photobiol B*. 2022 Feb;227:112372.
166. Mann T, Eggers K, Rippke F, Tesch M, Buerger A, Darvin ME, et al. High-energy visible light at ambient doses and intensities induces oxidative stress of skin—Protective effects of the antioxidant and Nrf2 inducer Licochalcone A in vitro and in vivo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2020 Mar 17;36(2):135–44.
167. Falcone D, Uzunbajakava NE, van Abeelen F, Oversluiizen G, Peppelman M, van Erp PEJ, et al. Effects of blue light on inflammation and skin barrier recovery following acute perturbation. Pilot study results in healthy human subjects. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018 May;34(3):184–93.
168. Krassovka JM, Suschek C v., Prost M, Grotheer V, Schiefer JL, Demir E, et al. The impact of non-toxic blue light (453 nm) on cellular antioxidative capacity, TGF-β1 signaling, and myofibrogenesis of human skin fibroblasts. *J Photochem Photobiol B*. 2020 Aug;209:111952.
169. Dumbuya H, Grimes P, Lynch S, Ji K, Brahmachary M, Zheng Q, et al. Impact of Iron-Oxide Containing Formulations Against Visible Light-Induced Skin Pigmentation in Skin of Color Individuals. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2020 Jul 1;19(7):712–7.

170. Caley MP, Martins VLC, O'Toole EA. Metalloproteinases and Wound Healing. *Adv Wound Care* (New Rochelle). 2015 Apr;4(4):225–34.
171. Zou L, Dai J. [Blue light and eye health]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2015 Jan;51(1):65–9.
172. Ortonne JP. Pigmentary changes of the ageing skin. *Br J Dermatol* [Internet]. 1990;122 Suppl 35:21–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1990.tb16121.x>
173. Choi W, Yin L, Smuda C, Batzer J, Hearing VJ, Kolbe L. Molecular and histological characterization of age spots. *Exp Dermatol*. 2017 Mar;26(3):242–8.
174. Lee YS, Lee DH, Choudry HA, Bartlett DL, Lee YJ. Ferroptosis-Induced Endoplasmic Reticulum Stress: Cross-talk between Ferroptosis and Apoptosis. *Molecular Cancer Research*. 2018 Jul 1;16(7):1073–6.
175. Jo HL, Jung Y, Suh B, Cho E, Kim K, Kim E. Clinical evaluation method for blue light (456 nm) sun of skin. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Sep 16;19(9):2438–43.
176. Ruvolo E, Fair M, Hutson A, Liebel F. Photoprotection against visible light-induced pigmentation. *Int J Cosmet Sci*. 2018 Dec;40(6):589–95.
177. Lawrence KP, Sarkany RPE, Acker S, Herzog B, Young AR. A new visible light absorbing organic filter offers superior protection against pigmentation by wavelengths at the UVR-visible boundary region. *J Photochem Photobiol B*. 2022 Feb;227:112372.
178. Martini APM, Maia Campos PMBG. Influence of visible light on cutaneous hyperchromias: Clinical efficacy of broad-spectrum sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018 Jul;34(4):241–8.
179. Parsol(R) Max. DSM. [https://www.dsm.com/personal-care/en\\_US/products/uv-filters/parsol-max.html](https://www.dsm.com/personal-care/en_US/products/uv-filters/parsol-max.html). Accessed September 11, 2020.
180. Sohn M, Krus S, Jung K, Seifert M, Schnyder M. Impact of Photostability and UVA/UVA-Blue Light Protection on Free Radical Generation. *SOFW Journal*. 2019;145(7+8):1-7.
181. Bernstein EF, Sarkas HW, Boland P, Bouche D. Beyond sun protection factor: An approach to environmental protection with novel mineral coatings in a vehicle containing a blend of skincare ingredients. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(2):407-415.
182. Mohammed YH, Holmes A, Haridass IN, et al. Support for the Safe Use of Zinc Oxide Nanoparticle Sunscreens: Lack of Skin Penetration or Cellular Toxicity after Repeated Application in Volunteers. *J Invest Dermatol*. 2019;139(2):308-315.
183. (Martini APM, Maia Campos PM. Influence of visible light on cutaneous hyperchromias: clinical efficacy of broad-spectrum sunscreens. *Photodermatol, Photoimmunol Photomed*. 2018;34(4):241– 8.16.
184. Egambaram OP, Kesavan Pillai S, Ray SS. Materials science challenges in skin uv protection: a review. *Photochem Photobiol* 2020; 96: 779– 797.
185. Suiythimeathegorn O, Yang C, Ma Y, Liu W. Direct and indirect effects of blue light exposure on skin: A review of published literature. *Skin Pharmacol Physiol* 2022. <https://doi.org/10.1159/000526720>.
186. Kohli, I., A. F. Nahhas, T. L. Braunberger, S. Chaowattanapanit, T.F. Mohammad, C. L. Nicholson, N. Kollias, H. W. Lim and I. H. Hamzavi (2019) Spectral characteristics of visible light-induced pigmentation, and visible light protection factor. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed*. 35(6), 393–399.
187. Bacqueville D, Jacques-Jamin C, Lapalud P, Douki T, Roullet N, Sereno J, et al. Formulation of a new broad-spectrum UVB + UVA and blue light SPF50+ sunscreen containing Phenylene Bis-Diphenyltriazine (TriAsorB), an innovative sun filter with unique optical properties. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36 Suppl 6:29–37. <https://doi.org/10.1111/jdv.18196>.



188. Opinion the safety of cosmetic ingredients Phenylene Bis-Diphenyltriazine (CAS No 55514–22-2)-S86 -Submission II. 30 July 2018\_SCCS/1594/18.
- 189.(189) Bacqueville D, Douki T, Duprat L et al. A new hair follicle-derived human epidermal model for the evaluation of sunscreen genoprotection. *J Photochem Photobiol B* 2015; 151: 31–38.
- 190.Francois-Newton V, Kolanthan VL, Mandary MB, Philibert EG, Soobramaney V, Petkar G, et al. The protective effect of a novel sunscreen against blue light. *Int J Cosmet Sci.* 2022 Aug;44(4):464–76.
- 191.Wang D, Williams BA, Ferruzzi MG, D’Arcy BR. Microbial metabolites, but not other phenolics derived from grape seed phenolic extract, are transported through differentiated Caco-2 cell monolayers. *Food Chem.* 2013 Jun;138(2–3):1564–73.
- 192.Xie Y, Zhu G, Yi J, Ji Y, Xia Y, Zheng Y, et al. A new product of multi-plant extracts improved skin photoaging: An oral intake in vivo study. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Aug 17;21(8):3406–15.
- 193.Ahn HY, Choo YM, Cho YS. Anti-Pigmentation Effects of Eight Phellinus linteus-Fermented Traditional Crude Herbal Extracts on Brown Guinea Pigs of Ultraviolet B-Induced Hyperpigmentation. *J Microbiol Biotechnol.* 2018 Mar 28;28(3):375–80.
- 194.Leis Ayres E, dos Santos Silva J, Eberlin S, Facchini G, Vasconcellos C, da Costa A. In vitro effect of pine bark extract on melanin synthesis, tyrosinase activity, production of endothelin-1, and PPAR in cultured melanocytes exposed to Ultraviolet, Infrared, and Visible light radiation. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Mar 20;21(3):1234–42.
- 195.Lorz L, Yoo B, Kim MY, Cho J. Anti-Wrinkling and Anti-Melanogenic Effect of Pradosia mutisii Methanol Extract. *Int J Mol Sci.* 2019 Feb 27;20(5):1043.
- 196.EnergiNius. <https://www.gattefosse.com/personal-care-actives/energinus>. Accessed September 15, 2020.
- 197.Zhang H, Hu W, Ramirez F. Developmental expression of fibrillin genes suggests heterogeneity of extracellular microfibrils. *Journal of Cell Biology.* 1995 May 15;129(4):1165–76.
- 198.Oresajo C, Stephens T, Hino PD, et al. Protective effects of a topical antioxidant mixture containing vitamin C, ferulic acid, and phloretin against ultraviolet-induced photodamage in human skin. *J Cosmet Dermatol.* 2008;7(4):290–297.
- 199.McDaniel DH, Waugh JM, Jiang LI, Stephens TJ, Yaroshinsky A, Mazur C, et al. Evaluation of the Antioxidant Capacity and Protective Effects of a Comprehensive Topical Antioxidant Containing Water-soluble, Enzymatic, and Lipid-soluble Antioxidants. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019 Apr;12(4):46–53.
- 200.Alonso C, Rubio L, Touriño S, Martí M, Barba C, Fernández-Campos F, et al. Antioxidative effects and percutaneous absorption of five polyphenols. *Free Radic Biol Med.* 2014 Oct;75:149–55.
- 201.Choe C, Ri J, Schleusener J, Lademann J, Darvin ME. The non-homogenous distribution and aggregation of carotenoids in the stratum corneum correlates with the organization of intercellular lipids in vivo. *Exp Dermatol.* 2019 Nov 4;28(11):1237–43.
- 202.Juturu V, Bowman J, Deshpande J. Overall skin tone and skin-lightening-improving effects with oral supplementation of lutein and zeaxanthin isomers: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016 Oct;Volume 9:325–32.

203. Kasai K, Yoshimura M, Koga T, Arii M, Kawasaki S. Effects of Oral Administration of Ellagic Acid-Rich Pomegranate Extract on Ultraviolet-Induced Pigmentation in the Human Skin. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2006;52(5):383–8.
204. (204) Zhu S, Li X, Wu F, Cao X, Gou K, Wang C, et al. Blue light induces skin apoptosis and degeneration through activation of the endoplasmic reticulum stress-autophagy apoptosis axis: Protective role of hydrogen sulfide. *J Photochem Photobiol B* 2022;229:112426. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2022.112426>.
205. Elhabak M, Ibrahim S, Abouelatta SM. Topical delivery of l-ascorbic acid spanlastics for stability enhancement and treatment of UVB induced damaged skin. *Drug Deliv* 2021;28:445–53. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1886377>
206. Kong S-Z, Li D-D, Luo H, Li W-J, Huang Y-M, Li J-C, et al. Anti-photoaging effects of chitosan oligosaccharide in ultraviolet-irradiated hairless mouse skin. *Exp Gerontol* 2018;103:27–34. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.018>
207. Her, Y., Shin, B.-N., Lee, Y. L., Park, J. H., Kim, D. W., Kim, K. S., Kim, H., Song, M., Kim, J.-D., Won, M.-H., & Ahn, J. H. (2019). Oenanthe javanica extract protects mouse skin from UVB radiation via attenuating collagen disruption and inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1435. <https://doi.org/10.3390/ijms20061435>
208. Kamagaju L, Morandini R, Bizuru E, Nyetera P, Nduwayezu JB, Stévigny C, et al. Tyrosinase modulation by five Rwandese herbal medicines traditionally used for skin treatment. *J Ethnopharmacol* 2013;146:824–34. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.02.010>
209. Dou Y, Lee A, Zhu L, Morton J, Ladiges W. The potential of GHK as an anti-aging peptide. *Aging Pathobiol Ther*. 2020 Mar 27;2(1):58–61.
210. Hernandez DF, Cervantes EL, Luna-Vital DA, Mojica L. Food-derived bioactive compounds with anti-aging potential for nutricosmetic and cosmeceutical products. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;61:3740–55. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1805407>
211. Polat S, Trif M, Rusu A, Šimat V, Čagalj M, Alak G, et al. Recent advances in industrial applications of seaweeds. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021;1–30. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.2010646>.
212. Jun, E.-S., Kim, Y. J., Kim, H.-H., & Park, S. Y. (2020). Gold nanoparticles using *Ecklonia stolonifera* protect human dermal fibroblasts from UVA-induced senescence through inhibiting MMP-1 and MMP-3. *Marine Drugs*, 18(9), 433. <https://doi.org/10.3390/md18090433>
213. Liu Y, Liu Y, Deng J, Wu X, He W, Mu X, et al. Molecular mechanisms of Marine-Derived Natural Compounds as photoprotective strategies. *Int Immunopharmacol*. 2022 Oct;111:109174.
214. Lyons AB, Zubair R, Kohli I, et al. Mitigating visible light and long wavelength UVA1-induced effects with topical antioxidants. *Photochem Photobiol*. Published online September 22, 2021.
215. Granger C, Brown A, Aladren S, Narda M. Night Cream containing melatonin, carnosine and *Helichrysum italicum* extract helps reduce skin reactivity and signs of photodamage: Ex vivo and clinical studies. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2020;10:1315–29. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00443-2>.
216. Kandhari R, Kaur I, Sharma D. Mesococktails and mesoproducts in aesthetic dermatology. *Dermatol Ther [Internet]*. 2020;33(6):e14218. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14218>

217. Zasada M, Markiewicz A, Drożdż Z, Mosińska P, Erkiert-Polguj A, Budzisz E. Preliminary randomized controlled trial of antiaging effects of <sc>l</sc> -ascorbic acid applied in combination with no-needle and microneedle mesotherapy. *J Cosmet Dermatol*. 2019 Jun 2;18(3):843–9.
218. Alessa D, Bloom JD. Microneedling options for skin rejuvenation, including non-temperature-controlled fractional microneedle radiofrequency treatments. *Facial Plast Surg Clin North Am* [Internet]. 2020;28(1):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fsc.2019.09.001>
219. Magro I, Kochhar A, Arnaoutakis D, Karimi K. Transcutaneous radiofrequency microneedling in the facial plastic surgeon’s practice: A review. *Facial Plast Surg Aesthet Med* [Internet]. 2022;24(S1):S3–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/fpsam.2022.0226>
220. Kim, H. M., Byun, K.-A., Oh, S., Yang, J. Y., Park, H. J., Chung, M. S., Son, K. H., & Byun, K. (2022). A mixture of topical forms of polydeoxyribonucleotide, vitamin C, and niacinamide attenuated skin pigmentation and increased skin elasticity by modulating nuclear factor erythroid 2-like 2. *Molecules* (Basel, Switzerland), 27(4), 1276. <https://doi.org/10.3390/molecules27041276>
221. Levy AS, Grant RT, Rothaus KO. Radiofrequency physics for minimally invasive aesthetic surgery. *Clin Plast Surg*. 2016;43(3):551–556.
222. Kreindel M, Mulholland S. The basic science of radiofrequency-based devices. *Enhanced Liposuction-New Perspectives and Techniques*. IntechOpen; 2021.
223. Samadi A, Nasrollahi SA, Janani L, Moosavi ZB, Hesari KK, Kalantari AR, et al. Combination of Fractional Radiofrequency and Thermo-Contraction Systems for Facial Skin Rejuvenation: A Clinical and Histological Study. *Aesthet Surg J*. 2018 Nov 12;38(12):1341–1350.
224. Dayan E, Chia C, Burns AJ, Theodorou S. Adjustable depth fractional radiofrequency combined with bipolar radiofrequency: a minimally invasive combination treatment for skin laxity. *Aesthet Surg J*. 2019;39(Suppl\_3):S112–S119.
225. Kleidona IA, Karypidis D, Lowe N, Myers S, Ghanem A. Fractional radiofrequency in the treatment of skin aging: an evidence-based treatment protocol. *J Cosmet Laser Ther* [Internet]. 2020;22(1):9–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14764172.2019.1674448>
226. Dayan E, Burns AJ, Rohrich RJ, Theodorou S. The use of radiofrequency in aesthetic surgery. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2020;8(8):e2861.
227. Gold MH, Biron J. Improvement of wrinkles and skin tightening using TriPollar<sup>®</sup> radiofrequency with Dynamic Muscle Activation (DMA<sup>™</sup>). *J Cosmet Dermatol*. 2020 Sep 27;19(9):2282–7.
228. Kauvar ANB, Gershonowitz A. Clinical and histologic evaluation of a fractional radiofrequency treatment of wrinkles and skin texture with novel 1-mm long ultra-thin electrode pins. *Lasers Surg Med*. 2022 Jan 20;54(1):54–61.
229. Nilforoushzadeh MA, Alavi S, Heidari-Kharaji M, et al. Biometric changes of skin parameters in using of microneedling fractional radiofrequency for skin tightening and rejuvenation facial. *Ski Res Technol*. 2020;26(6):859–866
230. Hendricks AJ, Farhang SZ. Dermatologic facial applications of Morpheus8 fractional radiofrequency microneedling. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2022;21 Suppl 1(S1):S11–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.15231>
231. Tan MG, Jo CE, Chapas A, Khetarpal S, Dover JS. Radiofrequency microneedling: a comprehensive and critical review. *Dermatol Surg*. 2021;47(6):755–761

232. Jung JW, Kim WO, Jung HR, Kim SA, Ryoo YW. A face-split study to evaluate the effects of microneedle radiofrequency with Q-switched Nd:YAG laser for the treatment of melasma. *Ann Dermatol.* 2019;31(2):133-138
233. Kwon HH, Choi SC, Jung JY, Park GH. Combined treatment of melasma involving low-fluence Q-switched Nd:YAG laser and fractional microneedling radiofrequency. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(4):352-356.
234. Gold MH, Biron J, Wilson A. Improvement of skin texture and wrinkles using radiofrequency ultra-thin electrode technology. *J Cosmet Dermatol* 2020;19:388–92. <https://doi.org/10.1111/jocd.13239>.
235. Hong JY, Kwon T-R, Kim JH, Lee BC, Kim BJ. Prospective, preclinical comparison of the performance between radiofrequency microneedling and microneedling alone in reversing photoaged skin. *J Cosmet Dermatol [Internet].* 2020;19(5):1105–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.13116>
236. Dover JS, Hruza G. Lasers in skin resurfacing. *Aust J Dermatol.* 2000;41(2):72–85. doi: 10.1046/j.1440-0960.2000.00399.x.
237. Chen SX, Cheng J, Watchmaker J, Dover JS, Chung HJ. Review of lasers and energy-based devices for skin rejuvenation and scar treatment with histologic correlations. *Dermatol Surg [Internet].* 2022;48(4):441–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/DSS.0000000000003397>
238. Heidari Beigvand H, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, Rezaei-Tavirani M, Safari S, Rezaei-Tavirani M, et al. Assessment of Laser Effects on Skin Rejuvenation. *J Lasers Med Sci.* 2020 Mar 15;11(2):212–9.
239. de Filippis A, Perfetto B, Guerrera LP, Oliviero G, Baroni A. Q-switched 1064 nm Nd-Yag nanosecond laser effects on skin barrier function and on molecular rejuvenation markers in keratinocyte-fibroblasts interaction. *Lasers Med Sci.* 2019 Apr 1;34(3):595–605.
240. Lee YS, Lee YJ, Lee JM, Han TY, Lee JH, Choi JE. The low-fluence Q-switched Nd:YAG laser treatment for Melasma: A systematic review. *Medicina (Kaunas) [Internet].* 2022;58(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina58070936>
241. Chen J, Yu N, Peng L, Li H, Tang Y, Ou S, et al. Efficacy of low-fluence 1064 nm Q-switched Nd: YAG laser for the treatment of melasma: A meta-analysis and systematic review. *J Cosmet Dermatol [Internet].* 2022;21(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.15126>
242. Geddes ERC, Stout AB, Friedman PM. Retrospective analysis of the treatment of melasma lesions exhibiting increased vascularity with the 595-nm pulsed dye laser combined with the 1927-nm fractional low-powered diode laser: VASCULAR AND PIGMENT TREATMENT OF MELASMA LESIONS. *Lasers Surg Med [Internet].* 2017;49(1):20–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/lsm.22518>
243. Kim YJ, Suh HY, Choi ME, Jung CJ, Chang SE. Clinical improvement of photoaging-associated facial hyperpigmentation in Korean skin with a picosecond 1064-nm neodymium-doped yttrium aluminum garnet laser. *Lasers Med Sci [Internet].* 2020;35(7):1599–606. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10103-020-03008-z>
244. Knight JM, Kautz G. Sequential facial skin rejuvenation with intense pulsed light and non-ablative fractionated laser resurfacing in fitzpatrick skin type II-IV patients: A prospective multicenter analysis. *Lasers Surg Med.* 2019 Feb;51(2):141–9.
245. Sales AFS, Pandolfo IL, de Almeida Cruz M, Parisi JR, Garcia LA, Martignago CCS, et al. Intense Pulsed Light on skin rejuvenation: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2021 Oct 5;314(9):823–38.

246. Fabi SG. Noninvasive skin tightening: focus on new ultrasound techniques. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015;8:47–52.
247. Park J-H, Lim S-D, Oh SH, Lee JH, Yeo UC. High-intensity focused ultrasound treatment for skin: ex vivo evaluation. *Skin Res Technol* [Internet]. 2017;23(3):384–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/srt.12347>
248. Sevi J. ASDS Annual meeting: final program-at-a-glance and poster abstracts. <https://www.asds.net/Portals/0/PDF/annual-meeting-brochure.pdf> Available at. Accessed March 3, 2020.
249. Fabi SG, Joseph J, Sevi J et al. Optimizing patient outcomes by customizing treatment with microfocused ultrasound with visualization: gold standard consensus guidelines from an expert panel. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(5):426–432.
250. Park J-Y, Lin F, Suwanchinda A, Wanitphakdeedecha R, Yu J, Lim TS, et al. Customized treatment using microfocused ultrasound with visualization for optimized patient outcomes: A review of skin-tightening energy technologies and a pan-Asian adaptation of the expert panel's gold standard consensus. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2021;14(5):E70–9.
251. Lee TJ, Kim D, Kim T, Pak CJ, Suh HP, Hong JP. Rejuvenation of photoaged aged mouse skin using high-intensity focused ultrasound. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* [Internet]. 2022;75(10):3859–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2022.06.073>
252. Lee YI, Kim S, Kim J, Kim J, Chung KB, Lee JH. Randomized controlled study for the anti-aging effect of human adipocyte-derived mesenchymal stem cell media combined with niacinamide after laser therapy. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Jun 26;20(6):1774–81.
253. Liang X, Li J, Yan Y, Xu Y, Wang X, Wu H, et al. Efficacy of Microneedling Combined With Local Application of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Conditioned Media in Skin Brightness and Rejuvenation: A Randomized Controlled Split-Face Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 May 24;9.
254. El-Domyati M, Moftah NH, Nasif GA, Ameen SW, Ibrahim MR, Ragaie MH. Facial rejuvenation using stem cell conditioned media combined with skin needling: A split-face comparative study. *J Cosmet Dermatol*. 2020 Sep 21;19(9):2404–10.
255. Emer J. Platelet-rich plasma (PRP): Current applications in dermatology. *Skin Therapy Lett*. 2019;24(5):1–6
256. Gawdat HI, Hegazy RA, Fawzy MM, et al. Autologous platelet-rich plasma: topical versus intradermal after fractional ablative carbon dioxide laser treatment of atrophic acne scars. *Dermatol Surg*. 2014 Feb;40(2):152–61.
257. Na JI, Choi JW, Choi HR, et al. Rapid healing and reduced erythema after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing combined with the application of autologous platelet-rich plasma. *Dermatol Surg*. 2011 Apr;37(4):463–8.
258. Gawdat H, Allam RSHM, Hegazy R, Sameh B, Ragab N. Comparison of the efficacy of Fractional Radiofrequency Microneedling alone and in combination with platelet-rich plasma in neck rejuvenation: a clinical and optical coherence tomography study. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2022;21(5):2038–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.14331>
259. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol*. 2012 Jul 27;4(3):308–19.