

융합 LED 광선치료가 아토피 피부염에 미치는 영향

이상민¹ · 최지혜¹ · 구본준² · 권중기^{1,†}

¹전북대학교 수의과대학 실험동물의학교실
²(주)제로나인 메트리얼

(2022년 4월 12일 접수: 2022년 8월 29일 수정: 2022년 8월 29일 채택)

Therapeutic Effects of LED Fusion of Two Wavelength Bands on Atopic Dermatitis of NC/Nga Mice

Sangmin Lee¹ · Ji-Hye Choi¹ · Bon-Jun Koo² · Jungkee Kwon^{1,†}

¹Department of Laboratory Animal Medicine, College of Veterinary Medicine, Jeonbuk National University, ²Zero 9 material Co. LTD.

(Received April 12, 2022; Revised August 29, 2022; Accepted August 29, 2022)

요 약 : 아토피 피부염(Atopic dermatitis, AD)은 주로 5세 이전에 발병하여 심한 가려움을 동반하는 만성 염증성 피부질환이다. 본 연구의 목적은 NC/Nga 마우스를 AD 유사 증상에 대한 405 nm+ 850 nm LED 광선 치료의 효과를 조사하는 것이다. 마우스는 Normal (Vehicle), 아토피성 피부염 유발군 (CON), 405 nm+ 850 nm LED 광선 치료군 (LED)으로 나누어 난괴법을 이용하여 무작위 배치하여 실험을 진행하였다. LED 실험군은 하루 10분씩 405 nm+ 850 nm 파장의 LED 치료를 7일 간 실시하였다. LED 광선 치료 연구는 Dermatics 점수의 개선을 측정하고 피부염으로 인한 표피조직 두께 감소를 관찰하였다. LED 광선 요법으로 인한 혈청 IL-1 β 의 현저한 감소와 경피 수분 손실 및 혈청 IgE 농도 결과를 바탕으로 LED 광선 치료는 아토피 유발 생쥐의 정상적인 피부 상태 회복에 도움을 주었다. 본 연구 결과는 아토피 피부염 마우스 모델에서 적외선 영역의 광선과 blue light 영역의 광선의 동시 조사치료가 아토피 피부염 치료에 뛰어난 효능을 가지며, 두 파장의 LED의 동시 사용 가능성에 대하여 시사하였다.

주제어 : 아토피 피부염, 광선치료, LED, 융합, NC/Nga 마우스

Abstract : Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease accompanied by severe itching, mainly before five. The aim of this study is to investigate the effects of 405 nm+850 nm LED light therapy on AD-like symptoms in NC/Nga mice. The mice were randomly placed in the normal (Vehicle), atopic dermatitis-induced (CON), and 405 nm + 850 nm LED light therapy (LED) groups. The LED experimental group conducted 405 nm+850 nm wavelength LED ray therapy for 10 minutes a day for seven days. LED light therapy research confirmed the improvement and improvement of Dermatics score and observed the reduction of epidermal tissue thickness caused by dermatitis. Based

[†]Corresponding author
(E-mail: jkwon@jbnu.ac.kr)

on the significant decrease of serum IL-1 β and transdermal moisture loss and serum IgE concentration due to LED light therapy, LED light therapy can help restore normal skin conditions in mice that cause atopic dermatitis. This study showed the anti-atopic effect of infrared light and blue light. Light in mice with atopic dermatitis led to the simultaneous use of circular LEDs with two wavelengths.

Keywords : Atopic dermatitis, Light therapy, LED, Fusion, NC/Nga mouse

1. 서론

아토피 피부염(Atopic dermatitis, AD)은 만성적이며 재발하는 과정을 특징으로 하는 일반적인 염증성 피부질환으로서, 모든 연령대의 환자에게 영향을 미치지만 유·소아기에 90% 이상 발병한다고 알려져 있다[1, 2]. AD를 유발하는 원인은 밝혀지지 않았으나 유전적 요인, 환경적 요인과 함께 면역학적 이상에 따른 요인이 제시되고 있는데, 연구 결과에 따르면 AD 환자에게서 외부 유입된 항원 물질에 대한 면역반응으로서 혈청 면역글로불린(immunoglobulin, Ig) E의 수준이 높게 나타나게 되면서 분비되는 히스타민으로 인해 가려움증이 유발되는 것이 보고되었다[3, 4, 5]. 이러한 AD는 가려움, 피부 건조증, 습진 및 발진 등의 동반한다[6].

AD에 대한 광선 치료는 1948년 Nexman이 처음 호광등을 통하여 AD 치료에 효과를 보였다고 보고한 후 많은 연구가 시행되었다[7]. 1978년 연구에 따르면[8], UV를 이용한 AD 광선치료에 대한 보고 이후 UVA, psoralen plus UVA, UVB, NBUBV 등이 많은 연구 결과 AD에 효과적인 것이 확인되었으며, 최근에는 광선 치료에 이용되는 자외선 외에도 다양한 파장대의 광선들이 의학적으로도 많은 연구가 진행되며 효과가 입증되고 있다[1, 9].

최근 각광받고 있는 light-emitting diode(LED)를 기초로 한 광원 장치는 여러 장점을 가지고 있는데, ① 다양한 LED 어레이가 특히 파장 영역에 따라 조합될 수 있으며, ② 값이 싸고, ③ 광원을 크고 평편하게 배열을 할 수 있어 넓은 부위의 치료도 가능하다[2]. 최근 피부과 영역에서의 광치료기법의 사용은 매우 발전되어 왔는데, 비흑색종 피부암 및 광손상 노화피부의 재생까지 치료기법의 폭이 넓어지고 있다. 또한 310 nm, 340 nm, 633 nm 등 가시광선을 포함한 여러 파

장의 LED에서 AD에 대한 효과가 연구를 통하여 확인되고 있다[2].

400~450 nm 영역에 해당하는 blue light의 경우 UV 영역과는 달리 장기간에 걸친 아토피 피부염 치료에도 부작용이 없는 것으로 연구를 통해 확인되고 있다[10]. 또한 800~900 nm 영역에 해당하는 적외선 영역의 경우 anti-inflammatory 사이토카인인 TGF- β 1을 활성화하고 섬유아세포를 자극하여 광 회춘에 좋은 영향을 주는 것으로 알려져 있다[11]. 따라서 이번 연구에서는 아토피 피부염 동물 모델인 NC/Nga를 이용하여 405 / 850 nm 적외선 영역에 해당하는 광선과 자외선에 가까운 blue light 영역의 광선을 함께 조사하였을 때 아토피 주요 증상인 가려움증과 피부 건조에 대한 개선 효과를 확인하였다.

2. 실험

2.1. 아토피 피부염 동물모델

본 실험에 사용된 마우스는 5주령 수컷 NC/Nga 마우스 18마리(6마리/군)를 SLC Japan (Shibayagi Co., Ltd, Japan)에서 구입하여 사용하였으며, 1주일 동안 실험환경에 적응 시킨 후 실험에 사용하였다. 실험동물은 사육기간 중 물과 사료를 자유섭취 하였으며, 온도 22 \pm 2 $^{\circ}$ C, 습도 40~60%, 명암주기 12시간의 환경에서 사육되었다. 적응기가 끝난 마우스는 난괴법에 따라 6마리씩 총 3군으로 분류하였으며, 정상군(Vehicle) 마우스에는 제모를 실시한 것 외에는 처치를 시행하지 않았다. 음성대조군(CON)과 실험군(LED) 마우스는 실험동물의 등과 귓바퀴 부분을 제모한 후 아토피 피부염 유발연고(Biostir AD연구, Shibayagi Co., Ltd, Japan) 50 mg을 스틱을 이용하여 균일하게 도포하였다. 첫 연고 도포 2회 도포부터는 피부의 지방성분 제거 및 피부장

벽 파괴를 위하여 4% SDS를 분무한 후 2~3시간 동안 완전히 건조시킨 뒤 연고를 도포하였다. 연고는 주3회 도포하였으며 2주간 같은 방법으로 실시하였다[12]. LED 실험군은 405 nm+850 nm의 광선치료를 매일 10분간 7일동안 조사하여 치료를 진행하였다. 광선 치료는 두 파장의 영역의 광선을 동시 조사하여 시행되었다(Fig. 1). 본 연구의 동물실험에 관한 모든 내용은 전북대학교 동물실험윤리위원회의 승인(JBNU 2022-071) 절차와 윤리 규정을 준수하였다.



Fig. 1. LED-light therapy system for NC/Nga mice and application of phototherapy with 405 nm+850 nm light.

본 실험에 사용한 NC/Nga 마우스는 아토피 피부염의 마우스 모델 중 자연변이 마우스 모델로 통상적인 환경에서 자연적인 아토피 피부염의 표현형을 나타내며 특정 병원체가 없는 일반 마우스 모델에서는 이러한 아토피 피부염의 표현형을 나타내는 데에 한계점이 나타난다. 따라서, 이 경우 자연적으로 다양한 합텐 또는 병원균을 도포하면 아토피 피부염의 면역학적 변화 및 장벽 손상이 유도되어 실제 피부염의 병변에 최대한 가깝게 만들어지기 때문에 해당 모델을 선정하여 아토피 유발 연고를 사용하여 아토피 유발 동물 모델을 설정하여 실험에 이용하였다.

2.2. 아토피 피부염의 임상적 평가

육안적 평가를 위하여 마우스에게 병변 유발 14일 후 첫 촬영을 진행하였으며, LED 광선 치료 21일 후 병변 부위를 사진으로 찍어 관찰하였다. 피부의 병변 정도는 병변의 범위와 소양증 정도를 포함하지 않고 병변의 중증도만을 평가하

는 modified SCORAD 평가법을 사용하였다[13]. 병변의 중증도는 홍반/출혈(erythema/haemorrhage), 인설/건조(scaling/dryness), 부종(edema), 찰과상/미란(excoriation/haemorrhage)의 총 4가지 항목에 대하여 육안적으로 관찰하여 시행하였으며, 각 항목별로 0(변화 없음), 1(약한 변화), 2(중증도 변화), 3(심한 변화)으로 숫자화 하여 평가하였다.

2.3. 경피 수분 손실량(Transepidermal water loss, TEWL) 측정

피부의 장벽 기능을 평가하기 위하여 아토피 피부염 상태에서 변화하는 피부 수분 지수를 측정하였다. 측정장비 탐침을 이용하여 3회 측정 후 평균값으로 확인하였다. 실험은 두 가지 방법으로 진행되었는데, Vehicle을 이용하여 2주간 매일 20분간 LED 조사 후 측정하였으며, 또한 아토피 유발 후 14일 째 LED 조사 치료한 후 21일 째에 각각 측정하였다.

2.4. 피부 조직학적 분석

마우스 피부 조직의 형태학적인 차이를 비교하기 위하여 안락사 한 마우스의 등과 귀에서 피부 조직을 채취하였으며, 조직 염색은 Hematoxylin & Eosin (H&E) stain으로 실시하였다. 피부조직은 mm로 적출하여 4% 파라포름알데하이드로 고정하고 일련의 과정을 통하여 파라핀 블록을 제작 후, 4 um 두께로 삭정하였다. 삭정한 조직 절편은 탈파라핀 및 함수과정을 거친 후 H&E로 염색하여 현미경으로 관찰하였다.

2.5. 혈중 사이토카인 및 IgE 농도 평가

아토피 피부염의 항염증에 미치는 영향을 평가하기 위하여 실험이 종료된 마우스는 ethyl ether로 마취한 후, 복대정맥에서 혈액을 채혈한 후 안락사 하였다. 수득한 혈액은 1,500 rpm, 15 min 동안 원심분리하여 최종적으로 혈청을 분리하여 본 실험에 사용하였다. 분리된 혈청은 두종의 사이토카인(IL-1 β , IL-6)과 면역글로블린(Ig) E 분석에 사용되었으며, 분석에는 ELISA kit을 사용하였다. 각 흡광도는 microplate reader를 이용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하였다. 각 사이토카인 및 IgE의 농도는 ELISA kit에 포함되어 있는 표준 용액에서 산출한 곡선으로부터 계산하여 사용하였다.

2.6. 통계분석

모든 데이터는 mean±SEM로 나타내었으며, 통계학적 분석은 GraphPad Prism version 5.0 (GraphPad Software)를 통하여 One-way ANOVA(one-way analysis of variance)를 실시하였다. 그 후, Tukey's test를 사후 검정 방법으로 수행하여 $p < 0.05$ 수준에서 확인하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. LED 광선치료가 아토피 피부염 및 Modified SCORAD 평가에 미치는 영향

Fig. 2는 마우스의 주차별 피부 사진 결과로서, 2주간 아토피 피부염 유발을 진행한 후 관찰 결과 대조군과 실험군의 피부에 아토피 피부염이 유발됨이 확인되었다. 1주일간 10분씩 LED를 조사한 이후 (Fig. 1) 관찰한 결과 405nm + 850nm LED로 치료한 실험군에서 대조군에 비해 아토피 피부염이 많이 호전된 양상이 확인되었다 (Fig. 2).

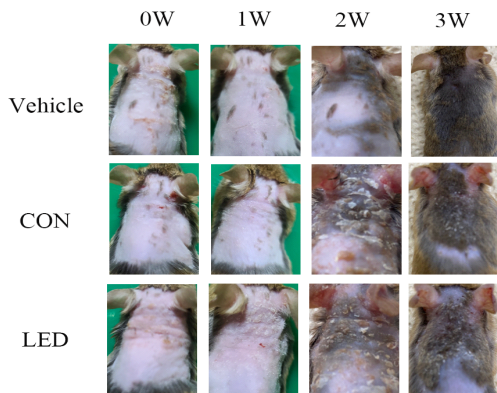


Fig. 2. Effects of LED (405 nm+850 nm) on photo images in NC/Nga mice.

SCORAD Index는 아토피 피부염 중증도를 평가하는 임상 척도로, European Task Force on Atopic Dermatitis에 의해 개발되었다. SCORAD Index는 평가자 간 신뢰도가 낮다는 문제점이 지적되기도 하나 여러 연구에서 높은 타당도, 좋은 평가자 내 신뢰도, 양호한 평가자 간 신뢰도가 보고되어 아토피 피부염의 임상평가 척도로서 가장 많이 이용되고 있다[14]. Fig. 3은 마우스의 주차별로 Modified SCORAD 평가법을 이용한 Dermatic score 결과로서, 2주차 대비 3주차에서

CON군 및 LED군의 Dermatic score가 개선되었다. 특히, LED 군에서는 2주차에는 CON군과 유사한 경향을 보여주었는데, LED 조사 치료 이후 3주차에는 CON군에 비해 유의적으로 개선된 Dermatic score 점수를 확인할 수 있었다(Fig. 3). Vehicle군의 경우, 아토피를 유발하지 않은 실험군으로서, 아토피에 대한 임상증상이 발견되지 않아, 2주차와 3주차의 임상 스코어 둘 다 0 점으로 표기되었다.

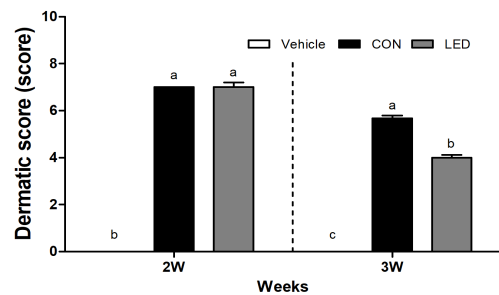


Fig. 3. Effects of LED (405 nm+850 nm) on Dermatic score in NC/Nga mice. The data were expressed in mean±SEM (n=6). ^{a-b}Mean values with different letters were significantly different at $p < 0.05$ among groups by Tukey's test.

3.2. LED 광선치료가 피부 조직 개선에 미치는 영향

NC/Nga 마우스에서 LED 광선 치료가 아토피 피부염 유발 마우스 모델의 피부 조직 병리학적 형태에 미치는 영향을 알아보기 위하여 H&E염색을 통해 피부 조직의 병증 개선 정도를 관찰하였다 (Fig. 4). Vehicle군 대비 CON군의 피부 표피 조직 두께가 증가하는 경향을 보였다. 아토피 피부염으로 증가한 피부 표피 조직 두께는 LED (405 nm+850 nm)를 조사한 LED군에서 CON군 대비 낮은 표피 조직 두께 증가를 보였다.

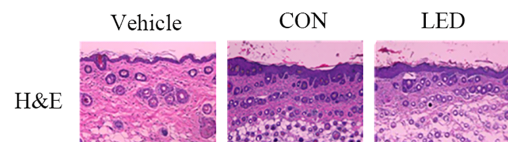


Fig. 4. Effects of LED (405 nm+850 nm) on histopathological changes in NC/Nga mice.

3.3. LED 광선치료가 경피 수분 손실량(TEWL)에 미치는 영향

아토피 피부염은 피부 수분량이 증가할수록 상태가 호전되고, 피부 수분량이 감소할수록 악화된다. TEWL은 피부를 통해 증발되는 수분량을 나타내는 것으로 아토피 피부염의 병증인 피부건조증을 측정하는 지표로 활용된다. Fig. 5는 주차별 경피 수분 손실량 측정 결과로, CON군에서 TEWL이 2주차 대비 3주차에서 10.37% 감소하는 경향을 보였다. 405 nm+850 nm LED를 조사한 LED군에서는 TEWL이 48.66% 감소하는 것으로 CON군대비 많이 감소하는 양상을 보이는 것을 확인할 수 있었다. 치료를 시행한 전후의 변화량을 각 군 간 비교하였을 때 405 nm+850 nm LED를 조사한 실험군이 대조군에 비해 유의하게 감소한 것을 확인할 수 있었다. Hwang등의 연구에서도 아토피 피부염의 증상이 호전됨에 따라 병변부의 TEWL이 낮아진다는 보고와 일치하였다[15]. 또한 TEWL이 증가할수록 투과 장벽의 이상을 촉진하여 염증성 사이토카인의 신호전달을 증폭시킬 수 있기 때문에 염증 상태를 반영하는 지표로도 활용되어진다[14].

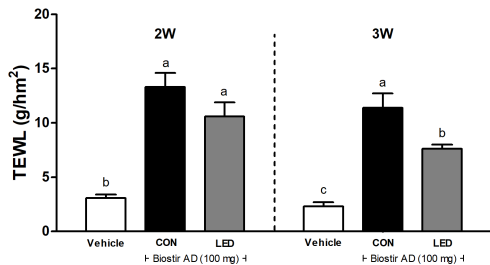


Fig. 5. Effects of LED (405 nm+850 nm) on TEWL in NC/Nga mice. The data were expressed in mean±SEM(n=6). ^{a-c}Mean values with different letters were significantly different at $p < 0.05$ among groups by Tukey's test.

3.4. LED 광선 치료가 혈청 사이토카인 및 면역글로불린 농도에 미치는 영향

아토피 피부염에서 염증의 활성화와 더불어 분비량이 증가되는 사이토카인(IL-1 β , IL-6) 및 면역글로불린(Ig) E의 혈청 내 농도 측정결과는 각각 Fig. 5와 Fig. 6에 나타내었다. CON군에서는 혈중 IL-1 β 농도가 정상군 대비 유의적으로

증가하였으며, LED군은 CON군 보다 33% 이상 낮은 IL-1 β 농도를 보였다(Fig. 5A). IL-6도 유사한 경향을 보였으나 유의성은 보이지 않았다(Fig. 5B).

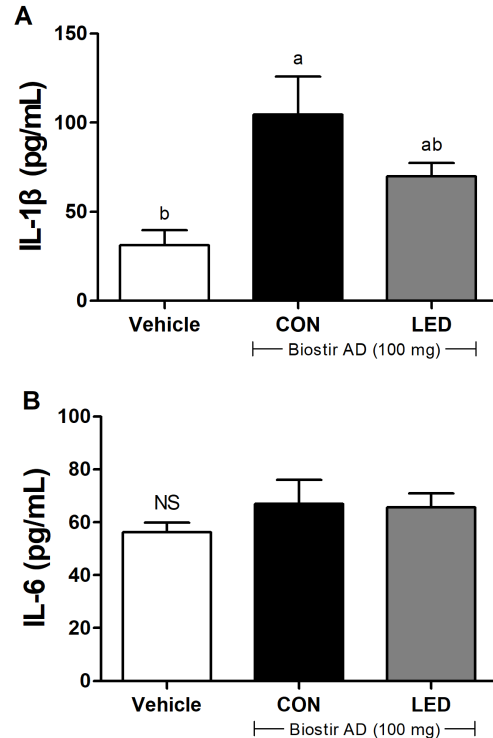


Fig. 6. Effects of LED (405 nm+850 nm) on serum (A) IL-1 β and (B) IL-6 in NC/Nga mice. The data were expressed in mean±SEM(n=6). ^{a-b}Mean values with different letters were significantly different at $p < 0.05$ among groups; ^{NS}Not significantly different among groups by Tukey's test.

또한 Vehicle군 대비 CON군의 혈청 IgE 농도가 유의적으로 증가하였으며, LED군은 CON군 보다 63% 이상 유의적으로 농도 감소를 보였다(Fig. 6). 본 결과는 Fischer 등의 연구에서 블루라이트 파장대의 빛을 조사하였을 경우 IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-2 등 염증성 사이토카인의 양이 줄어든다는 보고와 일치하였다[16].

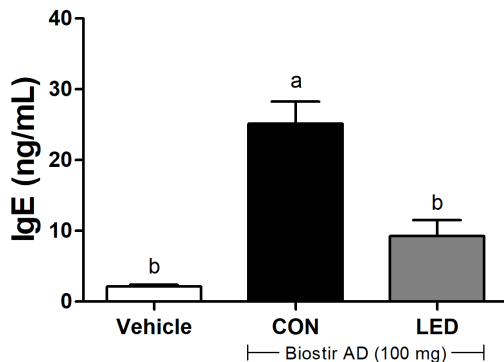


Fig. 7. Effects of LED (405 nm+850 nm) on serum immunoglobulin(Ig) E in NC/Nga mice. The data were expressed in mean±SEM(n=6). ^{a-b}Mean values with different letters were significantly different at $p<0.05$ among groups by Tukey's test.

UV를 이용한 광선 치료의 효과는 널리 알려져 있지만 장기간 사용 시 일어날 수 있는 부작용으로 인하여 UV-free 블루 라이트를 이용한 광선 치료 연구가 각광받고 있다. 블루 라이트를 조사할 경우 UV를 조사하였을 때와는 다르게 DNA 손상, 염증 등이 확인되지 않았다. 또한, Becker 등의 연구에서 블루 라이트는 만성적인 아토피 질환 치료에 적합하다는 보고가 있었다[11, 17]. Infrared(IR)은 780 nm부터 1000 μ m 영역의 전자기 파장을 의미한다. IR을 이용한 피부 상처, 류마티스 관절염 강직성 척추염, 정신 질환 등 여러 질병에 대한 치유 효과는 여러 연구를 통해 확인되고 있다[18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26].

4. 결론

본 연구 결과를 통해, 405 nm LED와 850 nm LED를 동시에 1주일간 매일 10분씩 조사할 경우, 아토피 피부염의 개선 효과에 유의적인 효과가 있음을 확인하였다. 본 결과는 405 nm + 850 nm LED 광원이 아토피 피부염 개선에 도움을 줄 수 있음을 시사한다. 또한, 아토피 피부염에 적외선 영역의 광선과 blue light 영역의 광선을 동시 조사를 통해 치료효과가 있음을 확인

하였고, 두 파장의 LED의 동시 사용 가능성을 확인하였다.

References

1. A. Patrizi, B. Raone, G. M. Ravaioli, "Management of atopic dermatitis: safety and efficacy of phototherapy", *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Vol.8, pp. 511-520, (2015).
2. Y. Y. Lim, W. S. Jang, H. M. Kim, I. S. Kim, J. W. Lee, M. N. Kim, B. J. Kim, "of light emitting diode on atopic dermatitis-like lesions in NC/Nga Mice", *JAACI*, Vol.31, No.3 pp. 207-214, (2011).
3. P. M. Elias, M. Schmuth, "Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis", *Current Allergy and Asthma Reports*, Vol.9, No.4 pp. 265-272, (2009).
4. J. M. Cowden, M. Zhang, P. J. Dunford, R. L. Thurmond, "The histamine H4 receptor mediates inflammation and pruritus in Th2-dependent dermal inflammation", *The Journal of Investigative Dermatology*, Vol.130, No.4 pp. 1023-1033, (2010).
5. Y. M. Seo, S. H. Jeong, "Effects of blending oil of lavender and thyme on oxidative stress, immunity, and skin condition in atopic dermatitis induced mice", *Journal of Korean Academy of Nursing*, Vol.45, No.3 pp. 367-377, (2015).
6. J. S. Moon, E. Y. Choi, "Effect of *Polygonum multipolarum* extract on the allergic reaction of NC/Nga mice causing atopic dermatitis", *Journal of the Korean Applied Science and Technology*, Vol.37, No.1 pp.66-75, (2020).
7. J. Krutmann, "Phototherapy for atopic dermatitis", *Clinical dermatology*, Vol.25, pp. 552-558, (2000).
8. W. L. Morison, J. A. Parrish, T. B. Fitzpatrick, "Oral psoralen photochemotherapy of atopic eczema", *British*

- Journal of Dermatology*, Vol.98, No.1 pp. 25–30, (1978).
9. N. B. Meduri, T. Vandergriff, H. Rasmussen, H. Jacobe, “Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review”, *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, Vol.23, No.4 pp. 106–112, (2007).
 10. K. Keemss, S. C. Pfaff, M. Born, J. Liebmann, H. F. Merk, V. von Felbert, “Prospective, randomized study on the efficacy and safety of local UV-free blue light treatment of eczema”, *Dermatology*, Vol.232, No.4 pp. 496–502, (2016).
 11. S. R. Tsai, M. R. Hamblin, “Biological effects and medical applications of infrared radiation”, *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*, Vol.170, pp. 197–207, (2017).
 12. H. J. Kim, “Atopic dermatitis mouse model”, *Allergy, Asthma & Respiratory Disease*, Vol.7, No.3 pp. 113–115, (2019).
 13. A. P. Oranje, E. J. Glazenburg, A. Wolkerstorfer, F. B. de Waard-van der Spek, “Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score”, *British Journal of Dermatology*, Vol.157, No.4 pp. 645–648, (2007).
 14. D. W. Kang, Y. B. Kim, “Aggravating and mitigating patient factors affecting mild to moderate atopic dermatitis”, *The Journal of Korean Medicine Ophthalmology & Otorhinolaryngology & Dermatology*, Vol.33, No.4 pp. 1–15, (2020).
 15. S. W. Hwang, J. H. Kang, J. E. Seol, J. K. Seo, D. Lee, H. S. Sung, “The correlation between SCORAD index and instrumental assessment in evaluation of atopic dermatitis severity”, *Korean Journal of Dermatology*, pp. 266–271, (2010).
 16. M. R. Fischer, M. Abel, S. Lopez Kostka, B. Rudolph, D. Becker, E. von Stebut, “Blue light irradiation suppresses dendritic cells activation *in vitro*”, *Experimental dermatology*, Vol.22, No.8 pp. 558–560, (2013).
 17. M. Sadowska, J. Narbutt, A. Lesiak, “Blue light in dermatology”, *Life (Basel)*, Vol.11, No.7 (2021).
 18. K. M. AlGhamdi, A. Kuma, N. A. Moussa, “Low-level laser therapy: a useful technique for enhancing the proliferation of various cultured cells”, *Lasers in medical science*, Vol.27, No.1 pp. 237–249, (2012).
 19. D. Barolet, F. Christiaens, M. R. Hamblin, “Infrared and skin: friend or foe”, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Vol. 155, pp. 78–85, (2016).
 20. D. M. Johnstone, C. Moro, J. Stone, A. L. Benabid, J. Mitrofanis, “Turning on lights to stop neurodegeneration: The potential of near Infrared light therapy in Alzheimer’s and Parkinson’s disease”, *Frontiers in neuroscience*, Vol.9, pp. 500, (2016).
 21. F. G. Oosterveld, J. J. Rasker, M. Floors, R. Landkroon, B. vanRennes, J. Zwijnenberg, M. A. van de Laar, G. J. Koel, “Infrared sauna in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. A pilot study showing good tolerance, short-term improvement of pain and stiffness, and a trend towards long-term beneficial effects”, *Clinical rheumatology*, Vol.28, No.1 pp. 29–34, (2009).
 22. J. C. Rojas, F. Gonzalez-Lima, “Low-level light therapy of the eye and brain”, *Eye Brain 3*, Vol.3, pp. 49–67, (2011).
 23. F. Schiffer, A. L. Johnston, C. Ravichandran, A. Polcari, M. H. Teicher, R. H. Webb, M. R. Hamblin, “Psychological benefits 2 and 4 weeks after a single treatment with near infrared light to the forehead: a pilot study of 10 patient with major depression and anxiety”, *Behavioral and brain functions*, Vol.5, No.1 pp. 1–13, (2009).
 24. S. R. Tsai, R. Yin, Y. Y. Huang, B. C.

- Sheu, S. C. Lee, M. R. Hamblin, "Low-level light therapy potentiates NPe6-mediated photodynamic therapy in a human osteosarcoma cell line via increased ATP", *Photodiagnosis and photodynamic therapy*, Vol.12, No.1 pp. 123-130, (2015).
25. H. Tuby, L. Maltz, U. Oron, "Low-level laser irradiation (LLLI) promotes proliferation of mesenchymal and cardiac stem cells in culture", *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, Vol.39, No.4 pp. 373-378, (2007).
26. F. Vatansever, M. R. Hamblin, "Far infrared radiation (FIR): its biological effects and medical applications", *Photonics & lasers in medicine*, Vol.1, No.4 pp. 255-266, (2012).