

Charakterystyka i zastosowanie nanozłota w kosmetologii

Characteristics and use of nanogold in cosmetology

WSTĘP

Złoto (Au) należy do metali szlachetnych, w przyrodzie występuje w stanie wolnym w niewielkim stężeniu. W tkankach organizmów zwierzęcych szacuje się jego obecność na poziomie 0,1-1 ppb. W organizmie człowieka pierwiastek ten jest obecny w ilości od ok. 2,4 do ok. 10 mg, z czego połowa gromadzi się głównie w kościach [1, 2]. Złoto podawane w postaci związków rozpuszczalnych *per os* gromadzi się w wątrobie, nerkach, śledzionie i szpiku [3]. Poza narządami, w których złoto kumuluje się najintensywniej stwierdzono jego obecność także w wytworach skóry – włosach i paznokciach [4]. Złoto wydane jest wraz z moczem i kałem, jednak jest to proces powolny, odpowiednio 0,1 i 1 mg/dzień. Złoto ma długi okres półtrwania i jest wykrywalne w organizmie nawet po 10 miesiącach w przypadku zakończenia leczenia solami złota [5]. Podobnie jak inne metale np. miedź (Cu), cynk (Zn), kadm (Cd) czy rtęć (Hg) ulega w organizmie związaniu przez białko – metalotioneinę, które odgrywa znaczącą rolę w detoksykacji metali ciężkich, homeostazie niezbędnych pierwiastków czy usuwaniu wolnych rodników tlenowych [6]. Cenną właściwością złota jest biokompatybilność w stosunku do tkanek ludzkich, a ewentualne reakcje alergiczne spowodowane

są obecnością innych metali w danym stopie. Złoto jest cenionym pierwiastkiem w kosmetyce, ze względu na właściwości przeciwzapalne, antyalergiczne i bakteriostatyczne [7, 8]. Od wieków jest także wykorzystywane w kosmetyce – w preparatach, zabiegach leczniczych i przeciwstarzeniowych [7, 9]. Coraz częściej mówi się o zastąpieniu związków złota, które wykazują wiele działań ubocznych, cząstkami złota, które są w pełni bezpieczne.

WYBRANE METODY OTRZYMYWANIA NANOZŁOTA

Określenie nanocząstka pochodzi z języka greckiego, w którym słowo *nano* oznacza karła. Nanocząstka jest fragmentem materii o wymiarze nieprzekraczającym 100 nm. Nanocząstki mają duże pole powierzchni właściwej, aktywność i skłonność do aglomeracji [10-13]. Charakteryzują się dużym stosunkiem liczby atomów powierzchniowych do liczby atomów w rdzeniu, co powoduje zmiany cech fizyko-chemicznych, są np. bardziej reaktywne chemicznie, biologicznie.

Nanozłoto może być syntezowane na drodze chemicznej, a w ostatnim czasie zaczęto prowadzić prace nad otrzymywaniem go przy zastosowaniu tzw. „zielonej syntezy” [14]. Do otrzymania nanozłota poprzez syntezę chemiczną najczęściej

*Kornelia Niemyska*¹
*Izabela Niemyska*²
*Aleksandra Korus*³
*Aneta Kondrzycka-Dąda*⁴
*Joanna Skubis-Zegadło*⁴

¹ Wyższa Szkoła Rehabilitacji
ul. Kasprzaka 49
01-234 Warszawa
E: kornelia.niemyska@wp.pl
M: +48 693 648 097

² Indywidualna Praktyka Stomatologiczna
ul. Szajnowicza 13A/20
25636 Kielce

³ Wyższa Szkoła Ekonomii Prawa i Nauk Medycznych
ul. Jagiellońska 109A
25-734 Kielce

⁴ Warszawska Uczelnia Medyczna im. Tadeusza Koźłuka
ul. Bobrowiecka 9
00-728 Warszawa

»» 496

STRESZCZENIE

Złoto wpływa pozytywnie na przebieg wielu procesów biologicznych zachodzących w organizmie ludzkim. Dowiedziono, że nanozłoto stosowane jest w celu odmłodzenia, regeneracji i nawilżenia. Wykazuje również właściwości przeciwzapalne, antybakteryjne i przeciwutleniające.

Celem pracy było przedstawienie charakterystyki i właściwości nanozłota w kosmetologii. Potencjał nanozłota umożliwia stosowanie go w wielu preparatach do pielęgnacji skóry, a także w zabiegach kosmetycznych.

Słowa kluczowe: złoto, nanozłoto, nanocząstki, skóra

ABSTRACT

Gold is known for its beneficial influence on the physiological processes of the human body. It has been proven that nanogold is used to rejuvenate, regenerate and moisturize. Moreover, it possesses anti-inflammatory, antibacterial and anti-ageing features.

The aim of this paper was to describe the characteristics and properties of nanogold in cosmetology. The potential of nanogold makes it possible to use it in many skin care products as well as in skincare treatment.

Keywords: gold, nanogold, nanoparticles, skin

otrzymano / received

18.11.2020

poprawiono / corrected

30.11.2020

zaakceptowano / accepted

08.12.2020

stosuje się metodę Turkevicha, która polega na redukcji wodnego roztworu kwasu tetrachlorozłotowego (HAuCl_4) przez roztwór cytrynianu sodu ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$), doprowadzając mieszaninę reakcyjną do wrzenia [15]. W wyniku reakcji złoto agreguje w nanocząstki o kształcie kulistym i średniej wielkości 60-80 nm, odwrotnie proporcjonalnej do ilości dodanego kwasu cytrynowego (im więcej kwasu cytrynowego dodano, tym otrzymane nanocząstki były mniejsze). Pozyskany koloid odznacza się różnym zabarwieniem uzależnionym od wielkości nanocząstek. Gdy cząstki są niewielkie, wtedy barwa koloidu jest ciemnoczerwona, natomiast, gdy cząstki stają się większe, barwa zmienia się poprzez różową i fioletową do niebieskiej. Zjawisko to powstaje, dlatego że podczas przepuszczania wiązki światła przez koloid następuje ukierunkowanie elektronów walencyjnych nanocząstek (elektrony zaczynają drgać w jednym kierunku) [16]. Inną metodą chemiczną jest synteza w rozpuszczalnikach organicznych takich jak glikol etylenowy. Mieszaninę złota i glikolu etylenowego doprowadza się do wrzenia (w około 197°C), a uzyskane nanocząstki stabilizuje się roztworem poliwinylpirolidonu (PVP) [16]. Nanozłoto może przybierać różnorodne kształty, o szerokim zakresie rozmiarów (5-400 nm), a także bardziej lub mniej rozwiniętej strukturze (porowatości) [17].

Metoda otrzymywania nanocząstek za pomocą „zielonej syntezy” może stanowić alternatywę dla syntezy chemicznej. Jest ona przyjazna dla środowiska, mniej toksyczna, ogranicza zużycie rozpuszczalników i innych związków chemicznych [17]. W „zielonej syntezie” otrzymywanie nanozłota polega na wykorzystaniu ekstraktów kilku gatunków roślin, m.in. *Pelargonium graveolens*, *Cymbopogon flexuosus*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Magnolia kobus*, *Aloe barbadensis* czy *Olea europaea*. Niektóre doniesienia sugerują, że kluczowym komponentem takiej syntezy są zawarte w tych roślinach związki flawonoidowe, których grupy -OH pełnią rolę reduktora [17]. Wyniki eksperymentalne wykazały, że ekstrakty roślinne mogą z powodzeniem służyć do otrzymywania nanocząstek złota różnych rozmiarów i kształtów, co zostało potwierdzone przez skaningowy mikroskop elektronowy SEM (*scanning electron microscope*) (tab. 1) [17-24].

Tabela 1 Rośliny używane do syntezy cząstek nanozłota

Roślina	Nanocząstki	
Nazwa zwyczajowa (nazwa botaniczna)	Kształt	Rozmiar [nm]
Pelargonia pachnąca (<i>Pelargonium graveolens</i>)	kulisty	20-40
Trawa cytrynowa (<i>Cymbopogon flexuosus</i>)	kulisty, trójkątny	50-180
Tamaryndowiec (<i>Tamarindus indica</i>)	kulisty	90-400
Aloes zwyczajny (<i>Aloe barbadensis</i>)	kulisty, trójkątny	50-350
Magnolia (<i>Magnolia kobus</i>)	kulisty, sześciokątny, trójkątny	5-300
Zielona herbata (<i>Camellia sinensis</i>)	kulisty	~20
Oliwka europejska (<i>Olea europaea</i>)	kulisty, sześciokątny, trójkątny	50-100
Cynamon (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>)	kulisty	25
Hebanek (<i>Diopyros kaki</i>)	kulisty, sześciokątny, trójkątny	~300

Źródło: [17]

PRZENIKANIE NANOZŁOTA PRZEZ SKÓRĘ

Na podstawie eksperymentów *ex vivo* zaobserwowano, że nanozłoto może penetrować w głąb naskórka i skóry właściwej. W badaniu przeprowadzonym przez Raju i wsp. [25] skóra tylnej łapy szczurów została wystawiona na działanie roztworu z użyciem nanocząstek złota (AuNP) o rozmiarach 22, 105 i 185 nm, w celu określenia głębokości ich penetracji i rozmieszczenia. Autorzy wykazali, że przezskórna penetracja AuNP jest możliwa, szczególnie w przypadku małych nanocząstek (22 nm), a w badaniu histologicznym fragmentów pobranej skóry stwierdzono ich kumulację w naskórku poniżej warstwy rogowej. Badania Labouta i wsp. [26] sugerują, że nanocząstki w zakresie rozmiarów 6 i 15 nm przenikają przez warstwę rogową naskórka w podobny sposób jak cząsteczki leków, głównie wykorzystując szlaki międzykomórkowe. Jednak ze względu na ich rozmiary przenikanie zależy również od złożonej mikrostruktury warstwy rogowej naskórka, co zostało potwierdzone w innym badaniu tych autorów [27]. Nanocząstki złota łatwo przyłączają ligandy, dzięki czemu zyskują wiele możliwości zastosowań. Powierzchnia podlega różnym modyfikacjom, dzięki czemu nanoobiekty złota mogą mieć charakter hydrofilowy lub hydrofobowy, a także posiadać ładunek dodatni lub ujemny. Wprowadzenie nanocząstek złota do organizmu wspomaga zmodyfikowanie jego powierzchni grupami tiolowymi [13, 23]. Wnikanie w skórę kulistych cząstek o charakterze hydrofilowym lub hydrofobowym o średnicy 6 nm lub 15 nm, zostało ocenione w wycinkach skóry ludzkiej od pacjentów po abdominoplastyce przez Labouta, Liu i wsp. [27]. Badacze wykazali większą penetrację nanocząstek o średnicy 6 nm w porównaniu z cząstkami wielkości 15 nm. Nanocząstki zaobserwowano głównie w warstwie rogowej naskórka. Zaobserwowano ponadto, że powierzchnia hydrofobowa zwiększa penetrację nanocząstek złota w skórze, które docierały do warstwy ziarnistej naskórka.

Nanocząstki złota są w stanie dotrzeć do warstwy podstawnej naskórka, co zostało potwierdzone przez Fernandes i wsp. [28], którzy badali przenikanie różnych typów nanocząstek złota przez skórę u ludzi i myszy *ex vivo*. Celem eksperymentów było sprawdzenie wpływu kształtu, ładunku i funkcji nanozłota na zdolność penetracji przez skórę właściwą. W badaniach stosowano nanocząstki kuliste o średnicy 15 nm, pokryte glikolem polietylenowym PEG (*polyethylene glycol*) lub peptydami penetrującymi komórkę CPP (*cell-penetrating peptide*) oraz nanopręty o rozmiarach 55×20 nm modyfikowane PEG. W celu uzyskania ładunków na powierzchni nanoobiektów powłoka PEG była modyfikowana grupami aminowymi (ładunek dodatni) lub karboksylowymi (ładunek ujemny). Na podstawie uzyskanych wyników wykazano, że pręty nanozłota łatwiej wnikały w skórę niż cząstki kuliste. Zaobserwowano także, że nanocząstek z dodatnim ładunkiem przenikało 2-6 razy więcej niż cząstek naładowanych ujemnie. Fernandes

i wsp. [28] odnotowali ponadto nawet 10-krotnie zwiększoną penetrację peptydowo-modyfikowanych nanocząstek złota w porównaniu z cząstkami pokrytymi PEG. Lee i wsp. [29] w badaniach *in vitro* w komorze dyfuzyjnej Franz'a wykorzystali odpowiednik ludzkiej skóry EpiDerm i nanoprety złota o rozmiarach 18×40 nm, modyfikowane powierzchniowo z zastosowaniem syntetycznych polielektrolitów: bromku heksadecylotrimetyloamonu CTAB (*cetyltrimethylammonium bromide*), polistyrenosulfonianu PSS (*polysodium-4-styrenesulfonate*) i chlorku polidiallilodimetyloamonu PDADMAC (*polydiallyldimethylammonium chloride*). Zaobserwowano, że więcej anionowych nanopretów złota wniknęło do warstwy rogowej w porównaniu z nanopretami kationowymi [29].

NANOZŁOTO W KOSMETOLOGII

W kosmologii nanozłoto używane jest w wielu preparatach do pielęgnacji skóry (kremy na dzień i na noc, serum pod oczy i maseczki do twarzy), a także w zabiegach kosmetycznych [3]. Do stosowania w kosmetykach dopuszczalne są nanocząstki o rozmiarach 10-400 nm (rozmiar wynika z ich zdolności do tworzenia aglomeratów oraz zwiększania swej objętości po dodaniu substancji aktywnej), a sama wielkość nanocząstek jest zgodna z zakresem cząstek preparatów lub kosmetyków [13, 24]. Dowiedziono, że nanozłoto stosowane jest w zabiegach mających na celu odmłodzenie, regenerację, nawilżenie skóry, gdyż umożliwia szybsze wnikanie składników odżywczych w jej głąb (witamin, substancji zapewniających intensywne nawilżenie oraz likwidację zmarszczek) [30-36]. Ponadto wykazuje również właściwości przeciwutleniające [30, 37].

Nanozłoto wykazuje także aktywność jako kofaktor enzymów, które pomagają w tworzeniu kolagenu skóry i kolagenu w innych tkankach. Regeneracja kolagenu to ważny proces dla utrzymania młodej, sprężystej skóry. Preparaty kosmetyczne zawierające nanozłoto działają antyglykacyjnie, naprawiając uszkodzony kolagen. Wskutek wieloetapowej, łańcuchowej i zaawansowanej glikacji czyli nieenzymatycznej reakcji między cukrami redukującymi a białkami, lipidami lub kwasami nukleinowym dochodzi do powstawania tzw. końcowych produktów zaawansowanej glikacji AGE (*advanced glycation endproducts*). Do AGE zalicza się m.in. FFI (*furoilo-furanylo-imidazol*), karboksymetylolizynę CML (*carboxymethyllysine*), piralinę i pentozydinę. W warunkach fizjologicznych nieenzymatyczna glikozylacja zachodzi w procesie starzenia się organizmu. Udział AGE jest prawdopodobnie bardzo istotny m.in. w mechanizmie zmiany struktury macierzy pozakomórkowej. Wraz z wiekiem zawartość AGE w tkankach i płynach ustrojowych wzrasta. Prawdopodobną przyczyną tego stanu jest zmniejszenie ich usuwanie z organizmu. Może to być spowodowane pogarszającą się z wiekiem wydolnością mechanizmów przebudowy tkanek [3, 31].

Wraz z upływem czasu kolagen w skórze ulega degradacji i przyczynia się do powstawania oznak starzenia. Jednym z procesów, o którym wiadomo że prowadzi do widocznych oznak starzenia, takich jak zmarszczki, jest tworzenie końcowych produktów zaawansowanej glikacji AGE. Kolagen jako jedno z białek najdłużej pozostających w organizmie, ulegając glikacji zwiększa liczbę wiązań krzyżowych w swej strukturze. Rezultatem ich powstawania są zmiany we właściwościach fizycznych cząsteczki, przede wszystkim w: sztywności włókien oraz temperaturze denaturacji termicznej i oporności na działanie enzymów. Modyfikacje te są bardzo niekorzystne dla utrzymania optymalnych właściwości kolagenu jako budulcowej struktury szkieletowej i czynnika kontrolnego dla interakcji w macierzy komórkowej. Stwierdzono, że glikozylacja utrudnia powstawanie trójwymiarowych sieci z kolagenu, co pociąga za sobą inne konsekwencje, dlatego też jest procesem odpowiedzialnym za zmiany strukturalne i funkcjonalne w różnych typach kolagenu tkanek organizmu [32]. Wskutek glikacji kolagenu zaobserwowano m.in. następujące zmiany: modyfikacje kształtu i układu fibroblastów w skórze, wzrost zawartości karboksymetylolizyny CML, indukcję apoptozy w fibroblastach, zmianę wzajemnego układu molekuł macierzy zewnątrzkomórkowej (prokolagenu I, III i kolagenu IV), wzrost poziomu integryn 1 i alfa 6 w warstwie komórek naskórka i wzrost aktywności kolagenazy [33]. W efekcie skóra staje się mniej elastyczna, a zmarszczki głębsze. Badania, których autorem był Kim i wsp. wykazały, że traktowanie kolagenu nanocząstkami złota skutecznie obniżyło jego glikację w porównaniu do grupy kontrolnej [34]. Wyniki te sugerują, że nanozłoto ma potencjał do zastosowania w zapobieganiu starzenia się skóry wywołanego tym procesem [34]. Nanocząstki złota są w stanie konkurować z węglowodanami o wiązanie się z aminokwasami, takimi jak lizyna i arginina. Ponieważ cząstki złota zajmują miejsce do wiązania z węglowodanami, może dojść do zahamowania powstawania AGE, a na skórze powinno powstawać mniej zmarszczek [3, 33]. Inne badania prowadzone przez Haidekker i wsp. [35] wykazały, że nanocząstki złota są w stanie zredukować wolne przestrzenie, które powstały między włóknami kolagenowymi aż o 40% podczas gdy grubość włókien pozostała niezmienną.

Nanozłoto jest dodatkowo uważane za zmiatacza wolnych rodników, redukując ich szkodliwy wpływ zarówno na skórę jak i pozostałe komórki organizmu. W badaniu Rhesma i wsp. [36] wykorzystano sztuczny, modelowy rodnik difenylopirokrylohidrazylu DPPH (2,2-difenylo-1-pirylohidrazylu) i stężenie nanozłota 20 ppm. Stwierdzono, że nanozłoto w tym stężeniu może obniżyć absorbcję z 0,631 do 0,412. Spadek absorbcji potwierdza, że nanozłoto może redukować wolne rodniki, które poprzez uszkodzenia komórek przyczyniają się do starzenia się skóry i powstawania zmarszczek [36]. Podobnie w badaniu Taufikurohmah i wsp. [37] użyto do redukcji wolnych

rodników sztucznego wolnego rodnika difenylopieryliodrazylu DPPH oraz nanocząstek złota o stężeniu 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 i 40 ppm. Wykazano, że wraz ze wzrostem stężenia cząstek do 25 ppm, procentowa redukcja wolnych rodników przez nanozłoto wzrastała, a powyżej tego stężenia już obniżała się.

Cząstki nanozłota wykorzystywane są w celu zapewnienia i poprawy nawilżenia skóry. Aby zwiększyć wchłanianie nanozłota dodawany jest polimer kwasu γ -glutaminowego (γ -PGA) zapewniający jednocześnie nawilżenie skóry [38]. Polimer kwasu γ -glutaminowy to składnik lepkiego śluzu pokrywającego nasiona soi który powstał w wyniku aktywności metabolicznej bakterii *Bacillus subtilis*. Może być także wytwarzany przez inne gatunki bakterii gramodatnich, przede wszystkim z rodzaju *Bacillus* (*B. licheniformis*, *B. anthracis*) [39]. Jest on biokompatybilny, nietoksyczny i biodegradowalny. W formie nanocząstek γ -PGA ma właściwości kompleksujące (wiąże atomy metali ciężkich), stymuluje fibroblasty do syntezy kolagenu, wpływa na procesy naprawcze i regeneracyjne w skórze, zmniejsza stany zapalne, spowalnia proces wydzielania melaniny. Ponadto jest bardzo dobrą substancją nawilżającą, uelastycznia skórę, redukuje drobne zmarszczki, a także intensyfikuje syntezę naturalnego czynnika nawilżającego NMF (*natural moisturizing factor*). Jego działanie jest skuteczniejsze od kwasu hialuronowego czy kolagenu i elastyny. Na powierzchni skóry tworzy półprzepuszczalną warstwę zapobiegającą odparowaniu wody z naskórka [9, 40].

TOKSYCZNOŚĆ NANOZŁOTA

Mimo wielu korzystnych efektów działania jakie wykazuje złoto i preparaty kosmetyczne na nim oparte, oznacza się ono także wysoką toksycznością [8]. Do najczęściej występujących reakcji toksycznych można zaliczyć dermatozy [2, 9]. Działania niepożądane w terapii złotem stwierdza się u 30-50% pacjentów. Są to najczęściej wysypki skórne (ok. 30%) – bolesne i bezbolesne owrzodzenia jamy ustnej (ok. 20%) [10]. Z kolei obecność dużych ilości złota w skórze może skutkować wystąpieniem szaro-niebieskiego zabarwienia (*chryso-sis*) głównie twarzy i dłoni, a także innych części ciała ekspozowanych na promieniowanie słoneczne [11].

Badania *in vitro* wykazały, że cytotoksyczność nanocząstek złota w porównaniu do związków złota jest niska i zależy od ich wielkości i stężenia [41, 42]. Kształt i rozmiar może wpływać na żywotność komórek ze względu na różną geometrię, a także fizyczne i chemiczne interakcje z błonami komórkowymi. Kształt kulisty odznacza się mniejszą toksycznością niż wydłużony, co potwierdziły badania Woźniak i wsp. [42] na prawidłowej linii komórkowej wywodzącej się z embrionalnej nerki człowieka. Nanocząstki sferyczne wykazywały niski profil cytotoksyczności w spektrum stężeń: 1, 6, 8, 16 μ M. W wyższych stężeniach (32, 100, 300 μ M) powodowały nasilony spadek

żywotności komórek. Można to przypisać ich niewielkim rozmiarom i procesowi agregacji. Wyższą toksycznością odznaczają się nanocząstki o mniejszych rozmiarach niż 10 nm, które łatwiej mogą penetrować do skóry niż te o wielkości większej niż 30 nm. Na przenikanie mogą mieć wpływ zaburzenia bariery naskórkowo-skórnej, takie jak rany, zadrapania czy stany zapalne [43]. Autorzy Pan i wsp. [44] wykazali, że bardzo małe nanocząstki złota (około 1,4 nm) po inkubacji 6- i 12-godzinnej spowodowały martwicę komórek na skutek stresu oksydacyjnego i uszkodzeń mitochondrialnych.

Zauważalnej toksyczności nanozłota można uniknąć przede wszystkim poprzez metody modyfikacji powierzchni. Wiele białek może spontanicznie wiązać się z powierzchnią nanocząstek złota, tworząc korony białkowe i ułatwiając przemieszczanie się do wnętrza komórek. Ujemnie naładowane nanocząstki złota łatwiej ulegają internalizacji w komórce na drodze endocytozy. Nanocząstki naładowane dodatnio mogą wiązać się z ujemnymi cząsteczkami DNA, prowadząc do ich uszkodzeń. Cząstki o średnicy 1,4 nm swoim rozmiarem odpowiadają wielkości większego rowka DNA, co zwiększa ryzyko tworzenia adduktów i działania genotoksycznego tych nanocząstek [41].

PODSUMOWANIE

Wyjątkowe właściwości nanozłota sprawiają, że znajduje zastosowanie nie tylko w medycynie, ale również w kosmetologii. Wykorzystywane jest w kosmetykach i zabiegach do skóry dojrzałej, ze zmarszczkami, potrzebującej nawilżenia, odżywienia i regeneracji. Stymuluje syntezę kolagenu i przyczynia się do regeneracji tkanki skórnej. Nanocząstki złota odznaczają się niską toksycznością w porównaniu do związków złota, która może być skutecznie kontrolowana przez modyfikację ich kształtu, rozmiaru czy powierzchni.

LITERATURA/REFERENCES

1. Kwok P, Schuster M, Boch K. Safety of gold in stapes surgery. *Biomaterials*. 2005;26(34):7132-7135. doi:10.1016/j.biomaterials.2005.05.031. Accessed. 17.09.2020.
2. Żelazowska R, Pasternak K. Metale szlachetne: srebro (Ag), złoto (Au), platyna (Pt) w biologii i medycynie. *Brom Chem Toksykol*. 2007;40(2):205-209.
3. Gupta SR. Applications of gold nano particles in medical research and cosmetics. *Int Res J of Science & Engineering*. 2018;6(5):181-198.
4. Kołodziej A, Ślęzak A. Złoto – właściwości fizykochemiczne i zastosowania medyczne. *Probl Hig Epidemiol*. 2018;99(2):122-133.
5. Szymańska JA, Sala M. Wybrane metale i ich związki stosowane w formach farmaceutycznych i kosmetycznych: złoto i srebro. *Biul Kosmetol*. 2002;4:260-268.
6. Bizoń A, Jędrzycki K, Milnerowicz H. Rola metalotioneiny w procesie nowotworzenia oraz w leczeniu chorób nowotworowych. *Postepy Hig Med Dosw. (online)*. 2017;71:98-109. Accessed. 15.09.2020.
7. Hamann B. *Złoto koloidalne szlachetne panaceum*. Białystok: Wydawnictwo Vital; 2016.
8. Rudzki E. *Alergeny*. Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2008.
9. Śliwińska-Hill U, Celmer J, Trynda-Lemiesz L. Związki złota jako potencjalne leki przeciwnowotworowe nowej generacji. *J Oncology*. 2013;63(6):456-462. doi:10.5603/NJO.2013.0049. Accessed. 17.11.2020.
10. Kean WF, Kean IR. Clinical pharmacology of gold. *Inflammopharmacology*. 2008;16(3):112-125. doi:10.1007/s10787-007-0021-x. Accessed. 17.10.2020.

11. Merchant B. Gold, the Noble metal and the paradoxes of its toxicology. *Biologicals*. 1998;26(1):49-59. doi:10.1006/biol.1997.0123. Accessed. 12.09.2020.
12. Rzeszutek J, Matysiak M, Czajka M, et al. Zastosowanie nanocząstek i nanomateriałów w medycynie. *Hygeia Public Health*. 2014;49(3):449-457.
13. Schroeder G. *Nanotechnologia, kosmetyki, chemia supramolekularna*. Warszawa: Wydawnictwo Cursiva; 2010.
14. Elia P, Zach R, Hazan R, et al. Green synthesis of gold nanoparticles using plant extracts as reducing agents. *Int J Nanomedicine*. 2014;9(1):4007-4021. doi:10.2147/IJN.S57343. Accessed. 17.11.2020.
15. Turkevich J, Stevenson PC, Hillier J. A study of the nucleation and growth processes in the synthesis of colloidal gold. *Discuss Faraday Soc*. 1951;11:55-75. doi:10.1039/d9f9511100055. Accessed. 17.11.2020.
16. Krajczewski J, Kudelski A. Fotochemiczna synteza nanocząstek srebra i złota. *Wiadomości Chemiczne*. 2015;69(3-4):171-195.
17. Chandran SP, Chaudhary M., Pasricha R, et al. Synthesis of gold nanotriangles and silver nanoparticles using Aloe vera plant extract. *Biotechnology Progress*. 2006;22(2):577-586. doi:10.1021/bp0501423. Accessed. 10.09.2020.
18. Smitha SL, Daizy P, Gopchandran KG. Green synthesis of gold nanoparticles using Cinnamomum zeylanicum leaf broth. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2009;74(3):735-739. doi:10.1016/j.saa.2009.08.007. Accessed. 10.09.2020.
19. Song JY, Jang HK, Kim BS. Biological synthesis of gold nanoparticles using Magnolia kobus and Diopyros kaki leaf extracts. *Process Biochem*. 2009;44(10):1133-1138. doi:10.1016/j.procbio.2009.06.005. Accessed. 17.11.2020.
20. Marzec A. Biochemiczne metody otrzymywania nanocząstek metali jako proekologiczna alternatywa dla metod tradycyjnych. *Przem Chem*. 2013;92(11):1000-1005.
21. Guo Q, Guo Q, Yuan J, Zeng J. Biosynthesis of gold nanoparticles using a kind of flavonol: Dihydromyricetin. *Colloids Surf*. 2014;441:127-132. doi:10.1016/j.colsurfa.2013.08.067. Accessed. 17.11.2020.
22. Yah CS. The toxicity of gold nanoparticles in relation to their physiochemical properties. *Biomed. Res*. 2013;24(3):400-441.
23. Gerber A, Bundschuh M, Klingelhofer D, Groneberg DA. Gold nanoparticles: Recent aspects for human toxicology. *J Occup Med Toxicol*. 2013;8(32):1-6. doi:10.1186/1745-6673-8-32. Accessed. 17.11.2020.
24. Wosicka H, Lulek J. Stałe nanocząsteczki lipidowe i nanostrukturalne nośniki lipidowe w nowoczesnych kosmetykach. *Pol J Cosmetol*. 2009;2(1):23-37.
25. Raju G, Katiyar N, Vadukumpully S, Shankarappa SA. Penetration of gold nanoparticles across the stratum corneum layer of thick-Skin. *J Dermatol Sci*. 2018;89(2):146-154. doi:10.1016/j.jdermsci.2017.11.001. Accessed. 10.09.2020.
26. Labouta HI, el-Khordagui LK, Kraus T, Schneider M. Mechanism and determinants of nanoparticle penetration through human skin. *Nanoscale*. 2011;3(12):4989-4999. doi:10.1039/C8RA03849J. Accessed. 23.09.2020.
27. Labouta HI, Liu DC, Lin LL, et al. Gold nanoparticle penetration and reduced metabolism in human skin by toluene. *Pharm Res*. 2011;28(11):2931-2944. doi:10.1007/s11095-011-0561-z. Accessed. 12.09.2020.
28. Fernandes R, Smyth NR, Muskens OL, et al. Interactions of skin with gold nanoparticles of different surface charge, shape, and functionality. *Nano Micro Small*. 2015;11(6):713-721. doi:10.1002/sml.201401913. Accessed. 15.09.2020.
29. Lee O, Jeong SH, Shin WU, et al. Influence of surface charge of gold nanorods on skin penetration. *Skin Res. Technol*. 2013;19(1):e390-396. doi:10.1111/j.1600-0846.2012.00656.x. Accessed. 23.09.2020.
30. Thakor AS, Jokerst J, Zavaleta C, et al. Gold nanoparticles: a revival in precious metal administration to patients. *Nano Letters*. 2011;11(10):4029-4036. doi:10.1021/nl202559p. Accessed. 14.09.2020.
31. Bailey AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev*. 2001;122(7):735-755. doi:10.1016/s0047-6374(01)00225-1. Accessed. 20.09.2020.
32. Avery NC, Bailey AJ. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathol Biol*. 2006;54(7):387-395. doi:10.1016/j.patbio.2006.07.005. Accessed. 14.09.2020.
33. Pigeon H, Asselineau D. An in vitro approach to the chronological aging of skin by glycation of the collagen: the biological effect of glycation on the reconstructed skin model. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1043:529-532. doi:10.1196/annals.1333.060. Accessed. 02.09.2020.
34. Kim J, Hong C, Koo Y, et al. Anti-glycation effect of gold nanoparticles on collagen. *Biol Pharm Bull*. 2012;35(2):260-264. doi:10.1248/bpb.35.260. Accessed. 15.09.2020.
35. Haidekker MA, Boettcher LW, Suter JS, et al. Influence of gold nanoparticles on collagen fibril morphology quantified using transmission electron microscopy and image analysis. *BMC Medical Imaging*. 2006;6(4):1471-2342. doi:10.3390/nano1010031. Accessed. 29.09.2020.
36. Rhesma TT. *Synthesis and characterization of nanogold at various concentration HAuCl4 solution as antiaging material in cosmetic*. Sekarsari: National Conference of Chemistry; 2011.
37. Taufikurohmah T, Sanjaya IGM, Baktir A, Syahrani A. Activity test of nanogold for reduction of free radicals, a pre-assessment utilization nanogold in pharmaceutical as medicines and cosmetics. *Int J Comput Mater Sci Eng B*. 2012;2(12):611-617. doi:10.1088/1742-6596/947/1/012056. Accessed. 12.09.2020.
38. Khalil IR., Burns A, Radecka I, et al. Bacterial-derived polymer poly-γ-glutamic acid (γ-PGA)-Based micro/nanoparticles as a delivery system for antimicrobials and other biomedical applications. *Int J Mol Sci*. 2017;18(2):313. doi:10.3390/ijms18020313. Accessed. 20.09.2020.
39. Kalishwaralal K, Deepak V, Ram Kumar Pandian S, Gurunathan S. Biological synthesis of gold nanocubes from Bacillus licheniformis. *Bioresour Technol*. 2009;100:5356-5358. doi:10.1016/j.biortech.2009.05.051. Accessed. 15.09.2020.
40. Cozad MJ, Bachman SL, Grant SA. Assessment of decellularized porcine diaphragm conjugated with gold nanomaterials as a tissue scaffold for wound healing. *J Biomed Mater Res Part A*. 2011;99(3):426-434. doi:10.1002/jbm.a.33182. Accessed. 12.09.2020.
41. Fratoddi I, Venditti I, Cametti C, Russo MV. How toxic are gold nanoparticles? The state-of-the-art. *Nano Res*. 2015;8(6):1771-1799. doi:10.1007/s12274-014-0697-3. Accessed. 10.09.2020.
42. Woźniak A, Malankowska A, Nowaczyk G, et al. Size and shape-dependent cytotoxicity profile of gold nanoparticles for biomedical applications. *J Mater Sci Mater Med*. 2017;28(6):92. doi:10.1007/s10856-019-6221-2. Accessed. 22.09.2020.
43. Mavon A, Miquel C, Lejeune O, et al. In vitro percutaneous absorption and in vivo stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen. *Skin Pharmacol Physiol*. 2006;20(1):10-20. doi:10.1159/000096167. Accessed. 12.09.2020.
44. Pan Y, Leifert A, Ruau D, et al. Gold nanoparticles of diameter 1.4 nm trigger necrosis by oxidative stress and mitochondrial damage. *Small*. 2009;5(18):2067-2076. doi:10.1002/sml.200900466. Accessed. 24.09.2020.

SPOSÓB CYTOWANIA / CITE

Niemyska K, Niemyska I, Korus A, et al. Charakterystyka i zastosowanie nanozłota w kosmetologii. *Aesth Cosmetol Med*. 2020;9(6):495-499.