

DOI 10.25789/YMJ.2024.88.26

УДК 575.176

Н.И. Павлова

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЗДОРОВЬЕ КОЖИ

Кожа является самым большим органом в организме человека, выполняющим барьерную функцию для поддержания гомеостаза организма. Старение кожи — сложный процесс, на который влияют наследственные и экологические факторы. Такие свойства, как увлажненность, эластичность и антиоксидантная способность, играют ключевую роль в процессе старения кожи. Генетические вариации могут влиять на выработку коллагена и эластина, уровень антиоксидантов и целостность барьерной функции кожного покрова. Выявление генетических маркеров, влияющих на состояние кожи, позволит разработать рекомендации для коррекции признаков старения, а также может стать эффективным и доступным методом лечения многих кожных заболеваний в будущем. В данном обзоре обобщены и представлены современные данные о генетических факторах и молекулярных механизмах, влияющих на здоровье и внешний вид кожи.

Ключевые слова: кожа, гены, полиморфизм, дерматология, косметогенетика.

Skin is the largest organ in the human body, performing a barrier function to maintain homeostasis of the body. Skin aging is a complex process influenced by hereditary and environmental factors. Properties such as hydration, elasticity and antioxidant capacity play a key role in the skin aging process. Genetic variations can affect the production of collagen and elastin, the level of antioxidants and the integrity of the barrier function of the skin. Identification of genetic markers that affect skin condition will allow us to develop recommendations for correcting signs of aging, and may also become an effective and affordable method for treating many skin diseases in the future. This review summarizes and presents current data on genetic factors and molecular mechanisms affecting the health and appearance of the skin.

Keywords: skin, genes, polymorphism, dermatology, cosmetogenetics.

Введение. На психоэмоциональное состояние человека воздействуют не только физические и социальные факторы, но также большую роль играет внешность. С развитием качества жизни и медицины в современном обществе как женщины, так и мужчины уделяют особое внимание своей внешности. На сегодняшний день, благодаря развитию геномных ассоциативных исследований (GWAS), исследователи могут точно определить конкретные локусы, гены и белки, связанные со старением и внешним видом [35].

Важную роль во внешности играет состояние кожи. В отличие от других, кожа является основным органом, через который организм взаимодействует с окружающей средой, и ее старение наиболее заметно. Старение определяется внутренними факторами, такими как изменение уровня гормонов, снижение способности к репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), накопление мутаций в ДНК, вызванных свободными радикалами или ультрафиолетовым (УФ) излучением, и внешними факторами окружающей среды, такими как загрязнение воздуха, недостаток питательных веществ и витаминов в рационе, воздействие УФ-излучения, курение и т.п. [13].

По данным исследователей, внешние параметры старения кожи имеют сильную этническую и генетическую основу. Выявлено, что в различных популяциях существуют различные характеристики кожи и ее старения. Так, среди представителей европеоидной расы наблюдаются более раннее начало и более выраженные признаки морщинистости и обвисания кожи, чем у представителей других рас. Также существуют различия выраженности морщин в различных областях лица, среди китайских, японских, тайских и европейских женщин [26]. Также известно, что цвет и фототип кожи влияет на степень фотостарения, у людей с темным фототипом обычно наблюдается больше «гипертрофических реакций», таких как глубокие морщины, огрубение и лентиго, тогда как у людей со светлым фототипом обычно наблюдается меньше морщин с эпидермальной атрофией, очаговой депигментацией, а также диспластическими изменениями, такими как актинический кератоз, немеланомный и меланомный рак кожи [17].

Клиническими проявлениями старения кожи являются обезвоживание, потеря эластичности, повышенная растяжимость и появление морщин [2]. Морщины являются типичным симптомом старения кожи, вызванным потерей эластичности, что определяется уменьшением количества коллагена, связанного с эластичностью дермальной ткани кожи. Коллаген тесно связан с эластичностью кожи, поскольку он

защищает от внешних раздражителей и обеспечивает ей натяжение и прочность.

Использование все большего количества молекулярно-генетических методов и идентификация генов предрасположенности к старению кожи с помощью GWAS позволяет разработать персонализированные рекомендации по уходу за кожей, основанные на нутригеномике и косметологии. Так, в исследовании Naval J et al. (2014) были выбраны 13 SNP в генах, кодирующих белки, которые играют роль в свойствах кожи, связанных со старением, а именно, в подверженности к окислительному стрессу, в эластичности и гидратации и генотипированы в выборке из 120 женщин. На основе коллективного вклада набора полиморфизмов в биохимические и метаболические свойства кожи, они выявили 10 генотипических групп с различными потребностями для ухода за кожей [33].

Гены, связанные с фотостарением. Воздействие ультрафиолетового излучения является основным фактором риска для воспаления кожи, иммунных изменений и преждевременного старения кожи и, кроме того, является основным фактором риска раковой дегенерации [8]. Фотостарение зависит в первую очередь от степени воздействия солнца и пигментации (выработке меланина), которая способствует защите от УФ излучения [34]. Важными регуляторами меланогенеза являются α -меланоцитостимулирующий гормон

(α MSH) и аденокортикотропный гормон (АСТН) [1]. Меланоциты, которые стимулируются α -MSH, модулируют метаболизм пигмента через меланокортин 1 рецепторный белок (MC1R) и синтезируют черный пигмент эумеланин, который обладает фотозащитными свойствами [8].

В нескольких исследованиях была установлена связь между мутациями в гене рецептора меланокортина-1 (MC1R) и фенотипическими признаками, такими как степень загара [29, 30], светлой кожей, веснушками и степенью фотостарения [17, 43], а также с повышенным риском меланомы, других видов рака кожи и раком молочной железы [28].

Также на пигментацию воздействует ген фактора регуляции интерферона 4 (IRF4), влияющего на экспрессию гена, кодирующего фермент пигментации тирозиназу (TYR). Полиморфизм rs12203592 гена IRF4 связан с особенностями загара и старения кожи, риском солнечных ожогов и злокачественных опухолей кожи [36].

В исследовании Sigrid et al. (2013) была установлена связь SNP rs322458, который находится в тесном сцеплении с интронным SNP гена STXBP5L с фотостарением кожи. Также они обнаружили, что данный SNP воздействует на экспрессию гена FBXO40 в коже, который отвечает за регуляцию клеточного цикла и ответа на повреждение ДНК [4].

УФ-излучение способствует различным мутагенным и цитотоксическим повреждениям ДНК, которые обнаруживаются и восстанавливаются путем активации сложных мультипротеиновых путей [11]. Рентгено-репарационный перекрестно-комплементарный белок 1 (XRCC1) участвует в репарации ДНК и играет роль в репарации одноцепочечных разрывов, вызванных ионизирующим излучением. SNP rs25487 в гене XRCC1 затрагивает центральный домен фермента, необходимый для активации эксцизионной репарации (BER), который, в свою очередь, приводит к гиперчувствительности к ионизирующему излучению [39].

В исследовании Rahmouni M et al. (2022) выявили новые метаболические пути и гены, некоторые из которых, вероятно, определяют старение кожи, такие как гены WNT7B, PRKCA и DDB1 [23]. Белок WNT7B, кодируемый геном WNT7B, отвечает за установление кортико-медуллярной оси эпителиальной организации. Ген PRKCA (протеинкиназа С альфа) участвует в про-

лиферации клеток и остановке роста клеток путем позитивной и негативной регуляции клеточного цикла. Ген DDB1 кодирует большую субъединицу белка, связывающего повреждение ДНК, регулирует многочисленные важные процессы в клетке, включая репарацию и репликацию ДНК, ремоделирование хроматина и многое др. [22].

Гены, связанные с эластичностью кожи. Основными белками, влияющими на эластичность и упругость кожи, являются белки внеклеточного матрикса (коллаген, эластин и фибрин). Гены, кодирующие эти белки, играют ключевую роль в синтезе, ремоделировании и деградации коллагена и эластина.

В гене COL1A1 были описаны однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), которые могут изменять экспрессию COL1A1 и, следовательно, влиять на свойства коллагена типа I. Среди различных полиморфизмов в гене COL1A1 наиболее часто изучаемым полиморфизмом является полиморфизм +1245G/T (rs1800012), расположенный в первом интроне гена COL1A1, влияющий на свойства коллагена типа I и приводящий к восприимчивости к травмам [24] и образованию морщин на коже [19].

Эластин является основным компонентом эластичных волокон, которые обеспечивают обратимую растяжимость соединительной ткани. Мутации в гене эластина (ELN) могут приводить к нарушениям метаболизма эластина, что приводит к фрагментации эластина и, таким образом, к снижению эластичности кожи. В исследованиях Tung et al. (2013) установили, что полиморфизм гена эластина rs7787362 может быть связан с уменьшением экспрессии функционального эластина, что в свою очередь способствует развитию стрий [21]. Однако в дальнейших исследованиях данного полиморфизма Kasielska-Trojan et al. (2018) и Pietrusiński et al. (2019) не выявили различий в распределении аллелей между женщинами со стриями и без них [10, 38].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) являются цинк-зависимыми протеолитическими ферментами, способствующими деградации внеклеточного матрикса. Матриксная металлопротеиназа 1 (ММП-1) и матриксная металлопротеиназа 3 (ММП-3) могут разрушать коллаген внеклеточного матрикса типов I, II и III, что влияет на старение кожи. Ген ММП-1 расположен на длинном плече хромосомы 11 (11q22.3), охватывает 8 кб и экспрес-

сируется в самых разных нормальных клетках, таких как фибробласты, хондроциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, а также в различных опухолевых клетках [7]. Ген ММП3 кодирует матриксную металлопротеиназу 3, также известную как стромелизин-1. Полиморфизм rs3025058 в этом гене влияет на экспрессию ММП-3 и может привести к повышенной деградации коллагена [18], что в свою очередь негативно воздействует на эластичность и здоровье кожи. Так, в исследовании Vierkötter A et al. (2015) была установлена связь полиморфизмов rs1799750 гена ММП-1 и rs3025058 гена ММП-3 со старением кожи [31].

Гены, связанные с увлажнением кожи. Кожа является главным органом, выполняющим барьерную функцию для поддержания гомеостаза, а также регулирует потерю воды [25]. В холодных условиях кожа реагирует путем сужения кровеносных сосудов, чтобы защитить тело от потери избыточного количества тепла. Устойчивые низкие температуры снижают секрецию себума, что приводит к сухости и раздражению кожи. Нарушения в сложных взаимодействиях генов восприимчивости окружающей среды и организма, барьерной функции кожи и иммунной системы могут привести к развитию дерматитов [12].

Ген FLG кодирует профилагрин, белок, необходимый для формирования и гидратации кожного барьера. Различные мутации гена FLG значительно предрасполагают европейцев к атопическому дерматиту [16] и ихтиозу, но они, как правило, специфичны для различных популяций, так в популяциях афроамериканцев, японцев и иранцев была установлена низкая встречаемость европейских мутаций [15]. В недавнем исследовании европейцев Центральной России Чурнов М. и соавт. (2022) выявили связь атопического дерматита с десятью полиморфизмами гена FLG (rs61816761, rs12130219, rs77199844, rs558269137, rs4363385, rs12144049, rs471144, rs6661961, rs10888499, rs3126085), которые оказывают различные эффекты на 38 генов в различных тканях и органах [37].

Аквапорин 3 (AQP3), член подсемейства акваглицеропоринов, экспрессируется в эпидермисе и супрабазальных слоях, функционирует в транспорте воды и глицерина, тем самым играет важную роль в гидратации кожи [3]. AQP3 приписывают ключевые роли в различных процессах, лежащих в основе функции кератиноцитов и их

дифференциации. [6]. Также снижение экспрессии AQP3 в коже с витилиго может способствовать патогенезу витилиго через нарушение дифференцировки и адгезии кератиноцитов вместе с уменьшением выживаемости кератиноцитов, что может способствовать гибели меланоцитов, тем самым имеет потенциальную роль в гипопигментации [45]. AQP3 играет важную роль при различных кожных заболеваниях, например таких как псориаз, витилиго, атопический дерматит, немеланомных видов рака кожи, базальноклеточной и плоскоклеточной карциномы, буллезной пузырчатке, дисгидротической экземе, акрокератодермии и также может играть роль в склеродермии [5].

На способность поддерживать надлежащие уровни увлажнения кожи у европейцев влияет полиморфизм rs17553719 гена AQP3, тогда как у азиатов оказывают влияние полиморфизмы rs71625200 гена FLG, rs2496253 гена TCHH, rs4278906 гена ADAM17 и rs11103631 гена FCN1 [27].

Трихогалинин (ТСНН) участвует в межфиламентной сшивке промежуточных филаментов кератина и выполняет функцию основного белка армирования для барьерной структуры оболочки клетки, связан с различными нарушениями роста волос или эпидермиса, такими как трихотриодистрофия и заболевания кератинизации кожи [46].

ADAM17 (дезинтегрин и металлопротеиназа 17) - это мембранно-закрепленная металлопротеиназа, которая расщепляет связанный с мембраной фактор некроза опухоли (TNF)- α , воздействующая на эпидермиальный барьер [42].

Ген FCN1 кодирует плазменный белок фиколин-1, классифицируемый в суперсемействе иммуноглобулинов, играет решающую роль во время инфекции и воспаления, способствуя уничтожению патогенов, тем самым участвует в воспалительном ответе и механизмах иммунной защиты кожного барьера [32].

Гены, связанные с антиоксидантной способностью. Кожа благодаря своему расположению, вовлечена во многие важные процессы организма, включая окислительно-восстановительные реакции и циркадные ритмы [40]. Избыточное количество содержания активных форм кислорода в коже вызывает деградацию дермального внеклеточного матрикса и характеризуется повышенным окислительным повреждением [9]. Для противодействия повышенному потенциалу окислительного стресса клетки кожи обла-

дают несколькими линиями защиты, включая защитные ферменты, такие как каталазы (CATs), глутатионпероксидазы (GPxs) и супероксиддисмутазы (SODs), а также низкомолекулярные антиоксиданты, такие как витамины А, С и Е; мелатонин; и глутатион (GSH) [40].

Полиморфизм rs4880 гена SOD2 характеризуется заменой аланина на валин и связан со снижением активности фермента, что проявляется снижением антиоксидантной защиты клетки [41]. В исследовании Soerensen M et al. (2009) установили связь полиморфизма rs4880 гена SOD2 и rs1050450 гена GPX1 с продолжительностью жизни, функциональными и когнитивными способностями в старческом возрасте [44]. В исследовании Katsarou M-S et al. (2018) десяти полиморфизмов 8 генов, вовлеченных в окислительный стресс, установили, что жители европеоидной расы из юго-восточного региона Европы могут иметь более высокую защиту от окислительного стресса, чем северные, центральные, северо-западные и юго-западные европейцы [20].

В исследовании Sepetiene R. et al. (2023) из Литовского университета наук о здоровье выявили значимые корреляции генетических вариантов CAT (rs1001179), GPX1 (rs1050450), NQO1 (rs1800566), IL1Beta (rs1143634) и COL1A1 (rs1800012) с печеночными ферментами АЛТ и АСТ, а также с количеством лейкоцитов, что подчеркивают их потенциальную роль в поддержании здоровья печени и поддержки иммунной системы [19].

Заключение. В настоящее время нет единого мнения относительно определения степени старения кожи и методов оценки ее состояния, кроме визуальных. Поскольку степень пигментации и эластичность дермы являются индивидуальными характеристиками, применение генетического подхода к уходу за кожей может влиять на скорость и эффективность проникновения, абсорбции и сенсбилизации косметических и лекарственных средств.

Понимание влияния генетических особенностей на свойства кожи в сочетании с факторами окружающей среды и образом жизни может стать ценным инструментом для проектирования и создания персонализированных средств по уходу за кожей, превентивной медицинской и косметологической коррекции признаков старения, а также может стать эффективным и доступным методом лечения многих кожных заболеваний в будущем.

Литература

1. Круглова Л.С., Иконникова Е.В. Гиперпигментация кожи: современные взгляды на этиологию и патогенез (часть 1) // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017; 20(3): 178-183.
2. Kruglova L.S., Ikonnikova E.V. Skin hyperpigmentation: modern views on etiology and pathogenesis (part 1) // Russian Journal of Skin and Venereal Diseases. 2017; 20(3): 178-183. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-3-178-183>
3. Современный взгляд на патогенетические механизмы возрастных изменений кожи / Н.Н. Потекаев, О.Б. Борзых, Е.И. Карпова [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа, vol. 18, no. 1, 2023, pp. 98-104.
4. Modern view on pathogenetic mechanisms of age-related skin changes / Potekaev N.N., Borzykh O.B., Karpova E.I., Petrova M.M., Schneider N.A., Demina O.M., Zatolokina M.A. // Medical Bulletin of the North Caucasus, vol. 18, no. 1, 2023, pp. 98-104.
5. 24-hour rhythm of aquaporin-3 function in the epidermis is regulated by molecular clocks / Matsunaga N, Itcho K, Hamamura K, Ikeda E, Ikeyama H, Furuiichi Y, Watanabe M, Koyanagi S, Ohdo S. // J Invest Dermatol. 2014;134(6):1636-1644. doi: 10.1038/jid.2014.13
6. A Genome-Wide Association Study in Caucasian Women Points Out a Putative Role of the STXBP5L Gene in Facial Photoaging / Clerc S.Le, Taing L., Ezzedine Kh., Latreille J., Delaneau O., Labib T., Coulonges C., Bernard A., Melak S., Carpentier W., Malvy D., Jdid R., Galan P., Herberg S., Morizot F., Guinot Ch., Tschachler E., Zagury J.F. // Journal of Investigative Dermatology. 2013; 4(133): 929 – 935
7. Bollag WB, Aitkens L, White J, Hyndman KA. Aquaporin-3 in the epidermis: more than skin deep. American Journal of physiology. Cell Physiology. 2020;318(6):C1144-C1153. DOI: 10.1152/ajpcell.00075.2020.
8. Tricarico, P.M.; Mentino, D.; De Marco, A.; Del Vecchio, C.; Garra, S.; Cazzato, G.; Foti, C.; Crovella, S.; Calamita, G. Aquaporins Are One of the Critical Factors in the Disruption of the Skin Barrier in Inflammatory Skin Diseases. Int. J. Mol. Sci. 2022;23:4020. <https://doi.org/10.3390/ijms23074020>
9. Lepetosos P, Pampanos A, Kanavakis E, Tzetis M, Korres D, Papavassiliou AG, Efsthathopoulos N. Association of MMP-1 -1607 1G/2G (rs1799750) polymorphism with primary knee osteoarthritis in the Greek population. J Orthop Res. 2014;32(9):1155-60. doi: 10.1002/jor.22647.
10. Bilac C., Sahin M.T., Ozturkcan S. Chronic actinic damage of facial skin // Clin Dermatol. 2014; 6 (32): pp. 752-762. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.02.014>
11. Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT. Neuroendocrine Aspects of Skin Aging // Int J Mol Sci. 2019;20(11):2798. doi: 10.3390/ijms20112798.
12. Kasielska-Trojan A, Pietrusiński M, Borowiec M, Antoszewski B. Collagen type III and elastin genes polymorphism and the risk of nonsyndromic striae. J Cosmet Dermatol. 2019;18(1):342-345. doi: 10.1111/jocd.12522
13. Mireles-Canales M. P., González-Chávez S. A., Quiñonez-Flores C.M., León-López E. A., Pacheco-Tena C. DNA Damage and Deficiencies in the Mechanisms of Its Repair: Implications in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. Journal of Immunol-

- ogy Research. 2018; 8214379:18. <https://doi.org/10.1155/2018/8214379>
12. Egawa G., Kabashima K. Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016; 2(138):350-358.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.002>
 13. Zargaran D, Zoller F, Zargaran A, Weyrich T, Mosahebi A. Facial skin ageing: Key concepts and overview of processes. *Int J Cosmet Sci*. 2022;44(4):414-420. doi: 10.1111/ics.12779
 14. Fieder M, Huber S. Facial attractiveness is only weakly linked to genome-wide heterozygosity // *Front Psychol*. 2023;14:1009962. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1009962.
 15. Alakloby, O., Almuqarrab, F., Zschocke, J., Schmutz M., Abdulkareem A., Alnutaifi Kh., Borjio F., Gruber R., Hennies H.Ch. Filaggrin gene variants among Saudi patients with ichthyosis vulgaris. *BMC Med Genomics*. 2023;16(256):1442 <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01700-x>
 16. Sandilands A., Smith F. J.D., Irvine A.D., McLean W.H.I. Filaggrin's Fuller Figure: A Glimpse into the Genetic Architecture of Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007; 6 (127):1282 – 1284. DOI:10.1038/sj.jid.5700876
 17. Elfakir A., Ezzedine K., Latreille J., Ambroisine L., Jdid R., Galan P., Hercberg S., Gruber F., Malvy D., Tschachler E., Guinot C. Functional MC1R-Gene Variants Are Associated with Increased Risk for Severe Photoaging of Facial Skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010; 4(130):1107 – 1115 DOI: 10.1038/jid.2009.366.
 18. Nehring P, Gromadzka G, Jastrzębski M, Przybyłkowski A. Genetic Variants in Matrix Metalloproteinases MMP3 (rs3025058) and MMP9 (rs3918242) Associated with Colonic Diverticulosis. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(11):2031. doi: 10.3390/medicina59112031.
 19. Sepetiene R, Patamsyte V, Valiukevicius P, Gecyte E, Skipskis V, Gecys D, Stanioniene Z, Barakauskas S. Genetical Signature-An Example of a Personalized Skin Aging Investigation with Possible Implementation in Clinical Practice. *J Pers Med*. 2023;13(9):1305. doi: 10.3390/jpm13091305
 20. Katsarou M.S., Giakoumaki M., Papadimitriou A., Demertzis N., Androutopoulos V., Drakoulis N. Genetically driven antioxidant capacity in a Caucasian Southeastern European population. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018;172:1-5, <https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.08.010>.
 21. Tung JY, Kiefer AK, Mullins M, Francke U, Eriksson N. Genome-wide association analysis implicates elastic microfibrils in the development of nonsyndromic striae distensae. *J Invest Dermatol*. 2013;133(11):2628-2631. doi: 10.1038/jid.2013.196.
 22. Martinez E, Palhan VB, Tjernberg A, Lymar ES, Gamber AM, Kundu TK, Chait BT, Roeder RG. Human STAGA complex is a chromatin-acetylating transcription coactivator that interacts with pre-mRNA splicing and DNA damage-binding factors in vivo. *Mol Cell Biol*. 2001 Oct;21(20):6782-95. doi: 10.1128/MCB.21.20.6782-6795.2001.
 23. Rahmouni M, Laville V, Spadoni JL, Jdid R, Eckhart L, Gruber F, Labib T, Coulonges C, Carpentier W, Latreille J, Morizot F, Tschachler E, Ezzedine K, Le Clerc S, Zagury JF. Identification of New Biological Pathways Involved in Skin Aging From the Analysis of French Women Genome-Wide Data. *Front Genet*. 2022;13:836581. doi: 10.3389/fgene.2022.836581.
 24. Leżnicka K, Żyźniewska-Banaszak E, Gębska M, Machoy-Mokrzyńska A, Krajewska-Pędzik A, Maciejewska-Skrendo A, Leońska-Duniec A. Interactions between Gene Variants within the COL1A1 and COL5A1 Genes and Musculoskeletal Injuries in Physically Active Caucasian. *Genes (Basel)*. 2021;12(7):1056. doi: 10.3390/genes12071056.
 25. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *Journal of Dermatological Science*. 2013;1(70):3-11. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.02.001>.
 26. Makrantonaki E, Bekou V, Zouboulis CC. Genetics and skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):280-4. doi: 10.4161/derm.22372.
 27. Markiewicz E, Idowu OC. Evaluation of Personalized Skincare Through in-silico Gene Interactive Networks and Cellular Responses to UVR and Oxidative Stress. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:2221-2243. doi: 10.2147/CCID.S383790.
 28. Chelakkot, V.S., Thomas, K., Romigh, T., Fong A., Li L., Ronen Sh., Chen Sh., Funchain P., Ni Y., Arbesman J. MC1R signaling through the cAMP-CREB/ATF-1 and ERK-NFκB pathways accelerates G1/S transition promoting breast cancer progression. *npj Precis. Onc*. 2023; 7(85). <https://doi.org/10.1038/s41698-023-00437-1>.
 29. Bastiaens M.T., ter Huurne J.A., Kielich C., Gruis N.A., Westendorp R.G., Vermeer B.J., Bavinck J. N. B. Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am J Hum Genet*. 2001;68:884-894 <https://doi.org/10.1086/319500>.
 30. Healy E., Flannagan N., Ray A., Todda C, Jackson I. J., Matthews J.N.S., Birch-Machin M. A, Rees J.L. Melanocortin-1-receptor gene and sun sensitivity in individuals without red hair. *The Lancet*. 2000; 9209(355): 1072 – 1073
 31. Vierkötter A, Schikowski T, Sugiri D, Matsui MS, Krämer U, Krutmann J. MMP-1 and -3 promoter variants are indicative of a common susceptibility for skin and lung aging: results from a cohort of elderly women (SALIA). *J Invest Dermatol*. 2015;135(5):1268-1274. doi: 10.1038/jid.2015.7.
 32. Zhong Fangfang , Song Lijun , li Hao, Liu Jing, Liu Chunyan, Guo Qulian, Liu Wenjun. Multi-omics evaluation of the prognostic value and immune signature of FCN1 in pan-cancer and its relationship with proliferation and apoptosis in acute myeloid leukemia. *Frontiers in Genetics*. 2024; 15. DOI=10.3389/fgene.2024.1425075
 33. Naval J, Alonso V, Herranz MA. Genetic polymorphisms and skin aging: the identification of population genotypic groups holds potential for personalized treatments // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:207-14. doi: 10.2147/CCID.S55669.
 34. Pavan WJ, Sturm RA. The Genetics of Human Skin and Hair Pigmentation // *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2019;20:41-72. doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015230.
 35. Perbal B, Gabaron S. Mastering health: liberating beauty: Will the cosmetics of tomorrow be genetic? // *J Cell Commun Signal*. 2021;15(4):483-490. doi: 10.1007/s12079-021-00656-w.
 36. Praetorius C., Grill C., Stacey S.N., Metcalf A.M., Gorkin D.U., Robinson K.C., Van Otterloo E., Kim R.S.Q., Bergsteinsdottir K., Ogmundsdottir M.H., Magnusdottir E., Mishra P.J., Davis S.R., Guo T., Zaidi M.R., Helgason A.S. Polymorphism in IRF4 Affects Human Pigmentation through a Tyrosinase-Dependent MITF/TFAP2A Pathway
 37. Churnosov M., Belyaeva T., Reshetnikov E., Dvornyk V., Ponomarenko I. Polymorphisms of the filaggrin gene are associated with atopic dermatitis in the Caucasian population of Central Russia. *Gene*. 2022;Vol.818:146219. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2022.146219>
 38. Pietrusiński M, Kasielska-Trojan A, Sitek A, Borowiec M, Antoszewski B. Selected genes polymorphisms and the risk of non-syndromic striae. A case-control study in the Polish population. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(8):e286-e288. doi: 10.1111/jdv.15558.
 39. Gong L, Luo M, Sun R, Qiu L, Chen C, Luo Z. Significant Association Between XRCC1 Expression and Its rs25487 Polymorphism and Radiotherapy-Related Cancer Prognosis. *Front Oncol*. 2021;11:654784. doi: 10.3389/fonc.2021.654784.
 40. Ndiaye MA, Nihal M, Wood GS, Ahmad N. Skin, reactive oxygen species, and circadian clocks. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(18):2982-96. doi: 10.1089/ars.2013.5645.
 41. Gallegos-Arreola MP, Ramírez-Patiño R, Sánchez-López JY, Zúñiga-González GM, Figuera LE, Delgado-Saucedo JA, Gómez-Meda BC, Rosales-Reynoso MA, Puebla-Pérez AM, Lemus-Varela ML, Garibaldi-Ríos AF, Marín-Domínguez NA, Pacheco-Verduzco DP, Mohamed-Flores EA. SOD2 Gene Variants (rs4880 and rs5746136) and Their Association with Breast Cancer Risk. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(11):5221-5233. doi: 10.3390/cimb44110355.
 42. Calligaris, M.; Cuffaro, D.; Bonelli, S.; Spanò, D.P.; Rossello, A.; Nuti, E.; Scilabra, S.D. Strategies to Target ADAM17 in Disease: From Its Discovery to the iRhom Revolution. *Molecules* 2021, 26, 944. <https://doi.org/10.3390/molecules26040944>
 43. Suppa M., Elliott F., Mikeljevic J.S., Mukasa Y., Chan M., Leake S., Karpavicius B., Haynes S., Bakker E., Peris K., Barrett J.H., Bishop D.T., Newton Bishop J.A. The determinants of periorbital skin ageing in participants of a melanoma case-control study in the U.K. *British Journal of Dermatology*. 2011; 5(165):1011–1021. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10536.x>
 44. Soerensen M, Christensen K, Stevnsner T, Christiansen L. The Mn-superoxide dismutase single nucleotide polymorphism rs4880 and the glutathione peroxidase 1 single nucleotide polymorphism rs1050450 are associated with aging and longevity in the oldest old. *Mech Ageing Dev*. 2009;130(5):308-14. doi: 10.1016/j.mad.2009.01.005.
 45. Esmat S, Zeid OA, Abdel Halim DM, Fawzy MT, Abdel Latif M, Lazarova V, Assaf M. Tissue expression of aquaporin 3 in different sites of vitiligo: an immunohistochemical study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:e455–e456, 10.1111/jdv.15049
 - Yu F, Zhao LX, Chu S. TCHH as a Novel Prognostic Biomarker for Patients with Gastric Cancer by Bioinformatics Analysis // *Clin Exp Gastroenterol*. 2024;17:61-74. doi: 10.2147/CEG.S451676.