

A T T G A T T G A T T G C A T T G A T T G A T T G C A T T G A T T G A T T G C  
G T T G G G C G G T T G C G T T G G G C G G T T G C G T T G G G C G G T T G  
C G A T C C C G G A T C G G A T C C C G G A T C G G  
G C T G G G T G G C T G G G T G G C T G G G T G G C T G G G T G G  
C G G C C G T G T T G G C C G G C C G T G T T G G C C G G C C G T G T T G  
C G G C C G T G T T G G T C G G C C G T G T T G G C C G G C C G T G T T  
G T T G G G  
C G A T C C  
C G A C C G  
G C T G G G

**B G G** BASIS GENOTECH GROUP

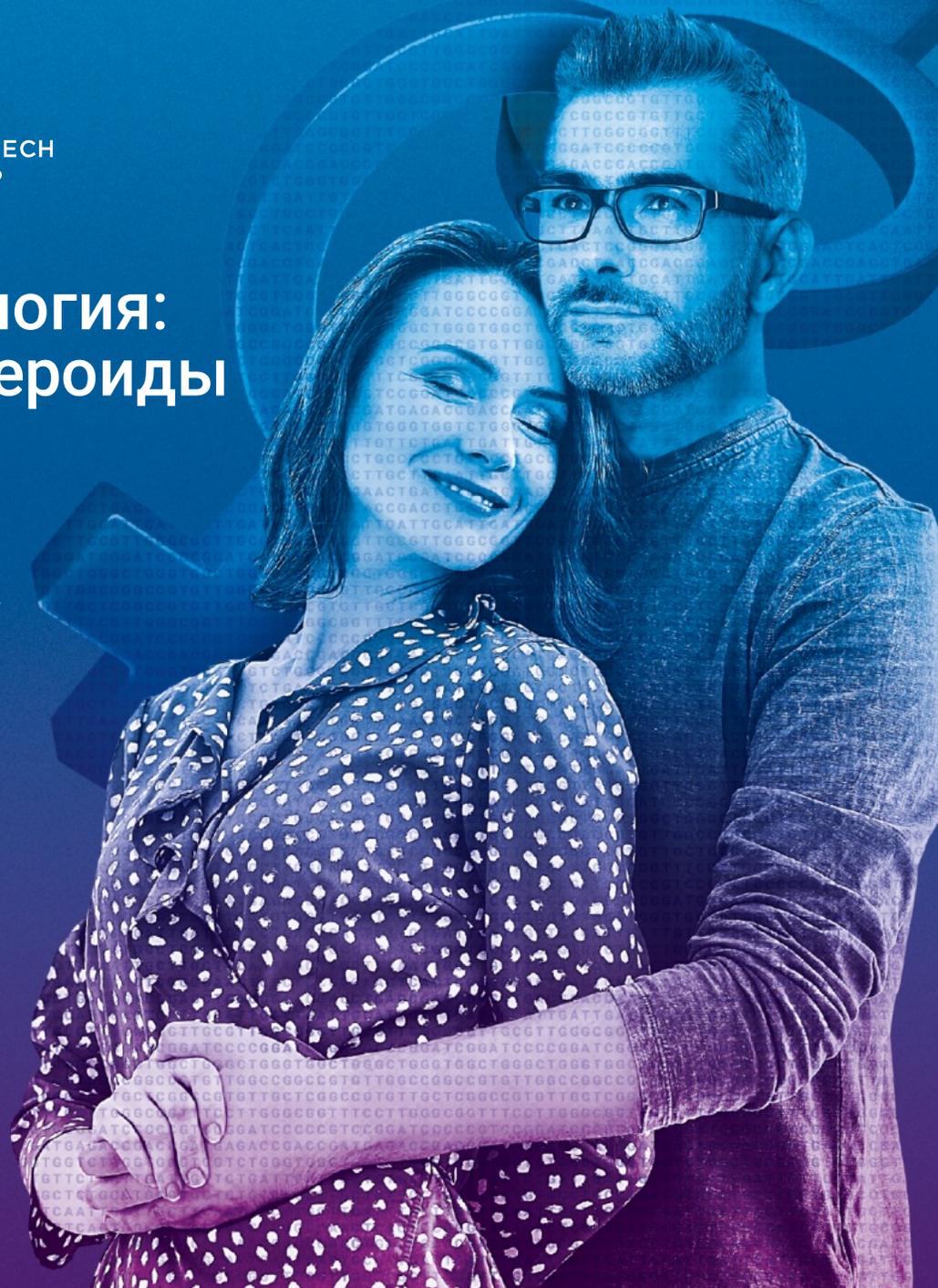
T T G A T T G A T T G T T C T T G A T T G A T T G T T C T T G A T T  
C T G C C T G C C T G C T G T G C C T G C C T G C T G T G C C T G C T G C  
C T T G C T T G C T T C A A T T G C T T G C T T C A A T T G C T T G C T T C A A T T G C T T G C T T  
C A C T C C G G G A A C T C A C T C C G G G A A C T C A C T C C G G G A A C T C A C T C C G G G A  
G A C C G A C C G A C C T G A C C G A C C G A C C T G A C C G A C C T G A C C G A C C G A C C T G A  
C G G C C G T G T T G C T C G G C C G T G T T G C T C G G C C G T G T T G C T C  
G T T G G G C G G T T T C C T T G G C C G G T T T C C T T G G G C G G T T T C C T T  
C G A T C C C C G T C C G G A T C C C C G G A T C C C C G G A T C C C C G G  
G C T G G G T G G C T G G G T G G C T G G G T G G C T G G G T G G C T G  
C G G C C G T G T T G G C C G G C C G T G T T G G C C G G C C G T G T T G  
C G G C C G T G T T G G T C G G C C G T G T T G G T T G G C C G T G T T G G T C G G C C G T G T T G  
G T T G G G C G G T T T C C T T G G G C G G T T T C C T T G G G C G G T T T C C T T  
C G A T C C C C G T C C G G A T C C C C G T C C G G A T C C C  
C G A C C G A C C G A T G A C C G A C C G A T G A C C G A C C G A T G A G A C C G A C C G A  
G C T G G G T G G T G G T C T G G G T G G T G G T C T G G G T G G G T G G G  
T T G A T T G A T T G T T C T G A T T G A T T G T T C T T G A T T G A T T G T T C T G A T T G A T T  
C T G C C T G C C T G C T G T G C C T G C C T G C T G T G C C T G C C T G C C T G C C T G C C T G  
C T T G C T T G C T T C A A T T G C T T G C T T C A A G T G C T T G C T T C A A T T G C T T G  
C A C T C C G G G A A C T C A C T C C G G G A A C T C A C T C C G G G A A C T C A C T C C G  
G A C C G A C C G A C C T G A C C G A C C G A C C T G A C C G A C C G A C C T G A C C G A  
A T T G A T T G A T T G C A T T G A T T G A T T G C A T T G A T T G A T T G C A T  
G T T G G G C G G T T G C G T T G G G C G G T T G C G T T G G  
C G A T C C C G G A T C G G A T C C C C G G A T C G G A T C C C C G G  
G C T G G G T G G C T G G G T G G C T G G G T G G C T G G G T G G C T G  
C G G C C G T G T T G G C C G G C C G T G T T G G C C G G C C G T G T T G  
C G G C C G T G T T G G T C G G C C G T G T T G G T T G G C C G T G T T G G T C G G C C G T G T T G  
G T T G G G C G G T T T C C T T G G G C G G T T T C C T T G G G C G G T T T C C T T  
C G A T C C C C G T C C G G A T C C C C G T C C G G A T C C C  
C G A C C G A C C G A T G A C C G A C C G A T G A C C G A C C G A T G A G A C C G A C C G A  
G C T G G G T G G T G G T C T G G G T G G T G G T C T G G G T G G G T G G G  
T T G A T T G A T T G T T C T G A T T G A T T G T T C T T G A T T G A T T G T T C T G A T T  
C T G C C T G C C T G C T G T G C C T G C C T G C T G T G C  
C T T G C T T G C T T C A A T T G C T T G C T T C A A T T G C T T G C T T C A A T  
C A C T C C G G G A A C T C A C T C C G G G A A C T C A C T C C G G G A A C T  
G A C C G A C C G A C C T G A C C G A C C G A C C T G A C C G A C C T G A C C G A C  
C G G C C G T G T T G C T C G G C C G T G T T G C T C G G C C G T G T T G C T C  
G T T G G G C G G T T T C C T T G G G C G G T T  
C G A T C C C C G T C C G G A T C C C C G T C C G G A T C C C C C  
C G A C C G A C C G G A T C C C C G T C C G G A T C C C C C  
C G A C C G C G A T G A C C G A C C G A T G A C A C C G A  
G C T G G G T G G T C T G G G T G G G T G G G T G G



# Эндокринология: половые стероиды

Базовый  
генетический  
тест

ОТЧЕТ



# Содержание

- 02 Как пользоваться отчетом
- 04 Результаты исследования

---

- 10 **Половые гормоны**
- 12 Изменения синтеза половых стероидов
- 14 Изменение баланса активных форм
- 16 Измененная чувствительность рецепторов
- 18 Метаболизм половых стероидов, ксенобиотиков
- 22 Вероятность осложнения со стороны гемостаза и сердечно-сосудистой системы

---

- 16 Словарь
- 30 Список литературы

A T T G A T T G A T T G C A T T G A T T G C A T T G  
G T T G G G C G G T T G C G T T G G G C G G T T G C G T T G  
C G A T C C C G G A T C G G A T C C C G G A T C G G A T  
G C T G G G T G G C T G G G T G G C T G G G T G G C T G G G  
C G G C C G T G T T G G C C G G C C G T G T T G G C C G G C  
C G G C C G T G T T G G T C G G C C G T G T T G G T C G G C  
G T T G G G T G G T T T C T T G G G C G G T T T C T T G  
C G A T C C C C G T C C G G A T C C C C G T C C G G A T  
C G A C C G A C C G A T G A G A C C G A C C G A T G A G A C  
G C T G G G T G G C T G G G T G G C T G G G T G G C T G G G  
T T G A T T G A T T G T T C T G A T T G A T T G T T C T G A  
C T G C C T G C C T G C T G T G C C T G C C T G C T G T G C  
C T T G C T T G C T T C A A T T G C T T G C T T C A A T T G  
C A C T C C G G G A A C T C A C T C C G G G A A C T C A C T  
G A C C G A C C G A C C T G A C C G A C C G A C C T G A C C  
C G C C G T G T T G C T C G G C C G T G T T G C T C G G C  
G T T G G G C G G T T T C C T T G G G C G G T T T C C T T G  
C G A T C C C C G T C C G G A T C C C C C G T C C G G A T  
C G A C C G A C C G A T G A G A C C G A C C G A T G A C A C  
G C T G G G T G G G T G G T C T G G G T G G G T G G T C T G  
T T G A T T G A T T G T T C T G A T T G A T T G T T C G G A  
C T G C C T G C C T G C T G T G C C T G C C T G C T G T G C  
C T T G C T T G C T T C A A T T G C T T G C T T C A A G T G  
C A C T C C G G G A A C T C A C T C C G G G A A C T C A C T  
G A C C G A C C G A C C T G A C C G A C C G A C C G A C C G  
A T T G A T T G A T T G C A T T G A T T G A T T G C A T T G  
G T T G G G C G G T T G C G T T G G G C G G T T G C G T T G  
C G A T C C C C G A T C G G A T C C C G G A T C G G A T  
G C T G G G T G G C T G G G T G G C T T G C T T C A A T T G  
C G G C C G T G T T G G C C G G C C G T G T T G G C C G G C  
C G G C C G T G T T G G T C G G C C G T G T T G G T C G G C  
G T T G C G G T T T C C T T G G G C G G T T T C C T T G  
C G A T C C C C G T C C G G A T C C C C G T C C G G A T  
C G A C C G A C C G A T G A G A C C G A C C G A T G A C  
G C T G G G T G G T G G T C T G G G T G G T G G T C T G  
T T G A T T G A T T G T T C T G A T T G A T T G T T C T G A  
C T G C C T G C C T G C T G T G C C T G C C T G C T G T G C  
C T T G C T T G C T T C A A T T G C T T G C T T G C T T C A  
C A C T C C G G G A A C T C A C T C C G G G A A C T C A C T  
G A C C G A C C G A C C T G A C C G A C C G A C C G A C C G  
C G G C C G T G T T G C T C G G C C G T G T T G C T C G G C  
G T T G G G C G G T T T C C T T G G G C G G T T T C C T T G  
C G A T C C C C G T C C G G A T C C C C G G A T C C G G A T  
C G A C C G A C C G A T G A G A C C G A C C G A T G A C A C  
G C T G G G T G G T G G T C T G G G T G G T G G T C T G  
T T G A T T G A T T G T T C T G A T T G A T T G T T C T G A  
C T G C C T G C C T G C T G T G C C T G C C T G C T G T G C  
C T T G C T T G C T T C A A T T G C T T G C T T C A A G T G  
C A C T C C G G G A A C T C A C T C C G G G A A C T C A C T  
G A C C G A C C G A C C T G A C C G A C C G A C C T G A C C  
A T T G A T T G A T T G C A T T G A T T G A T T G C A T T G

## Персональный генетический отчет



Номер образца

**BGTXXXXXXX**

Дата получения материала

**11.09.2018**

Дата составления отчета

**14.11.2018**

Метод исследования

**метод ПЦР**

Версия отчета

**v1.00**

Поздравляем!

Перед Вами результаты Базового Генетического теста «Эндокринология. Половые стероиды»

Базовый генетический тест «Эндокринология. Половые стероиды» позволяет выявить генетические нарушения синтеза наиболее важных половых гормонов, а также оценить работу ферментов, связанных с нарушениями взаимодействия лекарственных препаратов. Мы рассмотрели факторы эстрогении и андрогении, метаболизм прогестерона, особенности назначения лекарственных препаратов, а также процессы метилирования и детоксикации.

На основе опубликованных международных клинических испытаний в области генетики, геномики, геронтологии, эндокринологии и ряде других наук, мы разработали систему обработки и интерпретации результатов генетического тестирования, включающую рекомендации по клинической картине состояния, а также проведению дополнительной лабораторной диагностики.

Данный тест, а также его интерпретация, разработана сотрудниками Basis Genotech Group (ООО «БазисГенотех») совместно с сотрудниками Лаборатории персонализированной медицины, а также Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Обращаем Ваше внимание, что корректно интерпретировать данные генетического теста и составить на его основе дальнейшие рекомендации может только квалифицированный врач. Поэтому, мы настаиваем на обязательной консультации с врачом по результатам генетического тестирования.

Если после консультации с врачом у Вас возникнут дополнительные вопросы относительно результатов или интерпретации данного теста, Вы всегда можете проконсультироваться у наших специалистов в области генетики, оставив запрос группе поддержки на сайте [www.basisgenotech.ru](http://www.basisgenotech.ru), в Вашем личном кабинете или по телефону 8 800 555 93 42

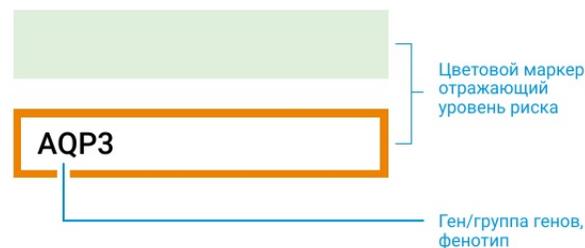
С уважением,  
Директор по развитию  
Аксенова Юлия Викторовна

## Данный отчет содержит две основные части

- 1 Результаты генетического теста, собранные в одной таблице, с указанием данных о генотипе по каждому из исследуемых генетических маркеров.
- 2 Детальная интерпретация показателей по каждой группе генов. Интерпретации содержат полные описания функций генов в разрезе рассматриваемой категории, а при наличии рисков — подробные рекомендации по дальнейшей программе профилактики или коррекции патологий.

## Уровни риска

Чтобы помочь вам разобраться в результатах генетического тестирования, для оценки рисков и соответствующих рекомендаций мы используем градацию из пяти уровней, каждый из которых имеет свой цветовой маркер. Обратите внимание, что полиморфизмы в некоторых генах могут одновременно ассоциироваться и с риском нежелательного эффекта, и с протективным действием, в зависимости от рассматриваемой категории.



## Метод исследования

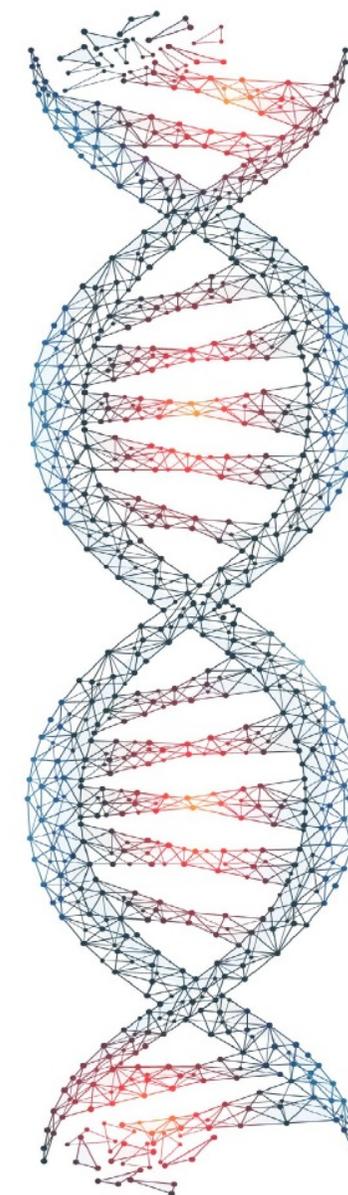
Для проведения генетического исследования и разработки программы достаточно образца слюны и заполнения анкеты. Технологии, которые мы используем для определения наличия полиморфизмов в генах: мультиплексная полимеразная цепная реакция с флуоресцентной детекцией продуктов амплификации и секвенирование последнего поколения. Данные методы обладают наиболее высокой точностью определения мутаций.

Для интерпретации полученных данных мы используем самостоятельно разработанный алгоритм вычислений, основанный на принципах генных сетей. Алгоритм позволяет изучать и оценивать взаимодействие нескольких имеющихся у индивидуума структурных модификаций ДНК вместе с данными о фенотипе, указанных в анкете, которую пациент заполняет при сборе образца ДНК. Данные для расчета рисков основываются на опубликованных данных международных клинических испытаний.

Выбор генетических маркеров и методов анализов, используемых для создания отчета, основан на самых достоверных и современных генетических исследованиях. Некоторые исследования характеризуются большей степенью достоверности по сравнению с другими, поскольку включают большее количество наблюдавшихся человек и имеют результаты, подтвержденные другими исследованиями. Отчет, который вы сейчас держите в руках соответствует нашим строжайшим критериям, в нем используются маркеры, которые имеют статистически значимые результаты в опубликованном исследовании с минимумом 1000 наблюдаемых пациентов и 1000 наблюдаемых в контрольной группе. В дополнение к этому, результаты этого исследования были повторно подтверждены в подобных исследованиях данной этнической группы.

## Ограничение ответственности

Результаты, содержащиеся в данном отчете и технические характеристики тестирования были установлены лабораторией и утверждены в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации. Если у вас возникли какие-либо вопросы по данному отчету, свяжитесь с нашими консультантами по телефону 8 800 555 93 42 или с помощью формы обратной связи на сайте [basisgenotech.ru](http://basisgenotech.ru)



# Результаты исследования



## Синтез половых стероидов

Ген	Маркер	Генотип	Ген	Маркер	Генотип
● CYP17A1	rs743572	G/G	CYP19A1	rs10046	T/T
CYP19A1	rs700519	C/C			



## Баланс активных форм

Ген	Маркер	Генотип	Ген	Маркер	Генотип
SHBG	rs1799941	A/G	SHBG	rs6259	G/G

# 04 | 05 Персональный генетический отчет



## Измененная чувствительность рецепторов

Ген	Маркер	Генотип	Ген	Маркер	Генотип
AR	rs6152	A/A	ESR1	rs2234693	C/T
ESR1	rs9340799	A/A	PGR	rs1042838	G/G
PGR	rs608995	A/A			



## Метаболизм половых стероидов, ксенобиотиков

Ген	Маркер	Генотип	Ген	Маркер	Генотип
● COMT	rs4633	T/T	● COMT	rs4680	A/A
CYP1A1	rs1048943	A/A	CYP1A1	rs4646903	T/T
CYP1B1	rs1056836	G/G	CYP3A4	rs2740574	A/A
GSTM1	deletion	+/+	GSTP1	rs1138272	C/C
● GSTP1	rs1695	G/G	GSTT1	deletion	+/+



Исследование выполнено в лаборатории ООО «МБС-Технология».  
Лицензия № 54-01-004367 от 12 мая 2017

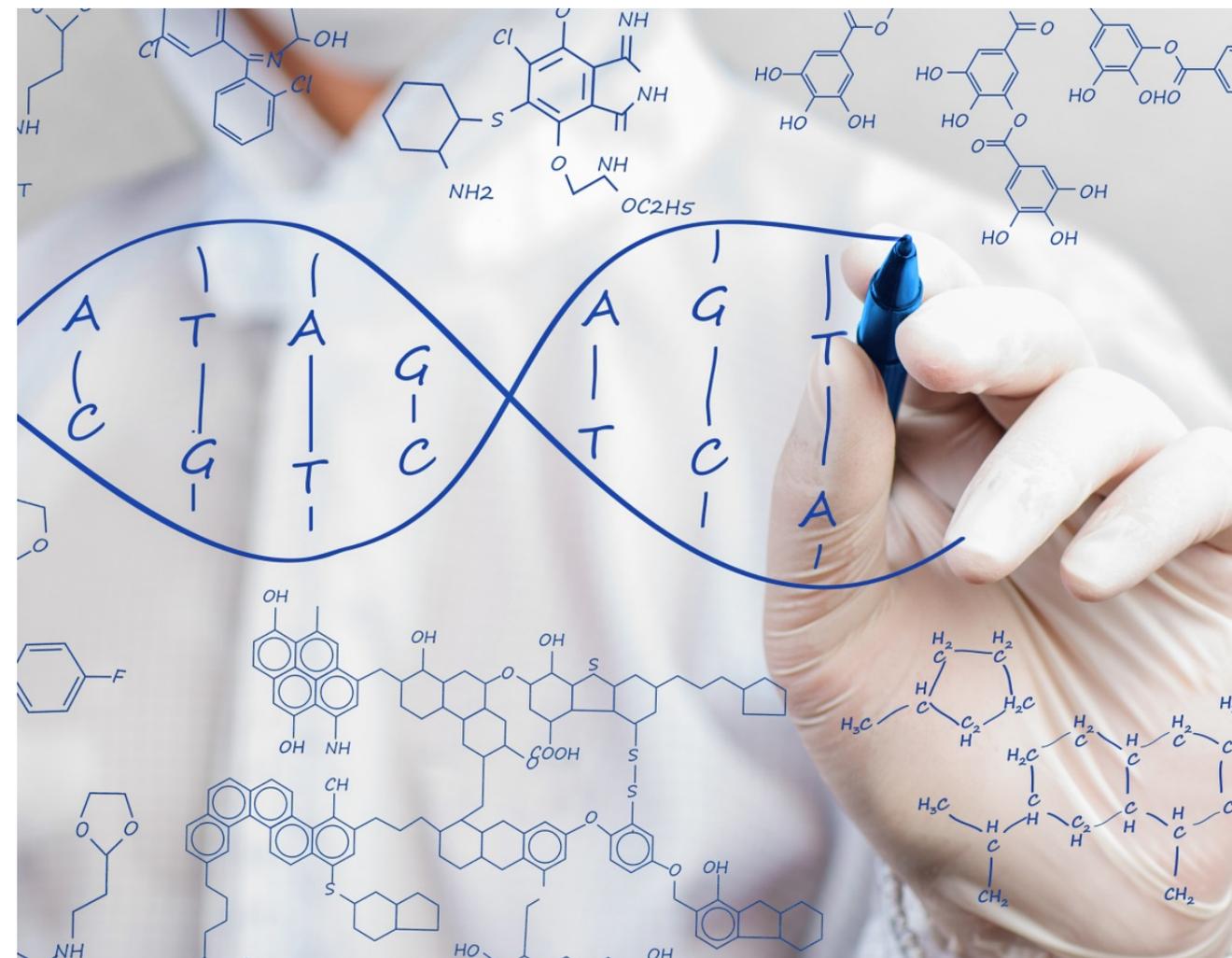
Заведующий лабораторией  
ООО «МБС-Технология»  
К.м.н., Врач КЛД Романов В.В.

## Осложнения со стороны гемостаза

Ген	Маркер	Генотип	Ген	Маркер	Генотип
F13A1	rs5985	G/G	F2	rs1799963	A/G
F5	rs6025	G/G	F7	rs6046	C/C
FGB	rs1800790	G/G	● PAI-1	rs1799889	4G/4G

## Риск гипергомоцистеинемии

Ген	Маркер	Генотип	Ген	Маркер	Генотип
● MTHFR	rs1801131	C/C	MTHFR	rs1801133	C/T
● MTR	rs1805087	G/G	● MTRR	rs1801394	G/G



Гормональный баланс — важный залог здоровья человека. Каждый гормон имеет свое значение и выполняет свою функцию. Немаловажную роль в этой системе играют половые гормоны. Их основная роль заключается в формировании организма по женскому или мужскому типу и обеспечении репродуктивной функции. Андрогены — мужские, эстрогены — женские гормоны. И в женском, и в мужском организме содержатся оба вида гормонов, однако в разном соотношении в зависимости от пола. Если происходит гормональный сбой, то это негативно сказывается на всем организме и может повлечь серьезные проблемы со здоровьем.





## Результат

Повышен синтез предшественников андрогенов и эстрогенов. Повышен риск развития дисбаланса половых гормонов в следствие избыточности синтетической функции. Возможно повышение уровня кортизола при снижении выработки половых гормонов.

Риск нарушений системы синтеза половых стероидов повышен.

В этом разделе мы анализируем гены, кодирующие ферменты 17-альфа-гидроксилазу и ароматазу, которые относятся к классу цитохромов. 17-альфа-гидроксилаза участвует в синтезе всех половых гормонов (андрогенов и эстрогенов). Мутации в гене могут привести к увеличению синтеза гормонов, т. е. к гиперандрогении и гиперэстрогении. Ароматаза переводит тестостерон в эстрадиол (все женские половые гормоны синтезируются из мужских). Если работа ароматазы усилена, это приводит к повышенному синтезу эстрадиола и гиперэстрогении.

Гиперэстрогения – состояние, при котором наблюдается избыток эстрогенов. Именно эстрогены являются катализатором пролиферации эндометрия и клеток молочной железы. От них зависит не только репродуктивная система, но и мозг, кости, волосы, волосяные фолликулы. Гиперэстрогения может приводить к таким серьезным последствиям как нарушение или отсутствие менструаций, инсулинорезистентность, невынашивание беременности, бесплодие, гипертония и атеросклероз до 50 лет, остеопороз, депрессия. У мужчин может развиваться гинекомастия, нарушение репродуктивной системы (снижение либидо, импотенция, нарушение полового акта, бесплодие (нарушение сперматогенеза)), ожирение по женскому типу, метаболический синдром, снижение мышечной массы, депрессия, апатия, слабость, утомляемость.

Гиперандрогения – синдром, обусловленный повышенным количеством андрогенов в периферической крови и/или их повышенной активностью. Среди симптомов этого заболевания у женщин: нарушение правильного функционирования волосяных фолликулов и сальных желез (акне, себорейный дерматит, гирсутизм), репродуктивные проблемы (альгодисменорея, олигоменорея, полименорея, аменорея, бесплодие). У мужчин: метаболический синдром, инсулинорезистентность, гипертония, атеросклероз, депрессия, нарушение сна, утренний дискомфорт в мышцах.

## Исследуемые гены

CYP17A1 rs743572

У Вас обнаружены аллели гена CYP17A1, ассоциированные с повышенной экспрессией цитохрома P450 17A1. Высокий риск повышения уровня половых гормонов.

CYP19A1 rs10046

У Вас обнаружены аллели гена CYP19A1, ассоциированные со сниженной экспрессией и нормальной функцией цитохрома P450 19A1. Риск гормонального дисбаланса не повышен по данному показателю.

CYP19A1 rs700519



## Результат



Риск нарушения баланса активных форм половых гормонов снижен.

Выявлен протективный (защитный) фактор от повышенного влияния андрогенов и эстрогенов. Имеется тенденция к умеренному повышению уровня ГСПГ.

В этом разделе мы изучаем отклонения от нормы активных форм андрогенов/эстрогенов. За баланс активных форм половых гормонов отвечает синтезируемый печенью белок глобулин. Он связывается с андрогенами и эстрогенами, инактивируя их. При этом, сродство с андрогенами до десяти раз выше. Мы определяем полиморфизмы, при которых продукция глобулина снижена, что может приводить к относительному дисбалансу активных форм андрогенов/эстрогенов в сторону андрогенов. Увеличение андрогенов у женщин может приводить к серьезным последствиями, начиная от акне и гирсутизма, и заканчивая сбоями работы яичников и бесплодием.

Глобулин выполняет и иные важные функции в организме: транспорт витаминов, микроэлементов, кортизола, цитокинов, холестерина, фосфолипидов и триглицеридов в кровь. Глобулин поддерживает кровь в необходимом жидком состоянии. Таким образом, обусловленная генетической мутацией сниженная продукция глобулина пагубно сказывается на многих функциях организма.

## Исследуемые гены

SHBG	rs1799941
SHBG	rs6259

У Вас обнаружены аллели гена SHBG, ассоциированные с повышенной экспрессией и наработкой нормального глобулина, связывающего половые гормоны. Снижен риск повышения уровня половых гормонов.



## Результат

Риск нарушения чувствительности рецепторов половых гормонов не повышен.

Нарушения работы рецепторов по исследуемым генам не выявлены. Выявлена повышенная экспрессия рецептора эстрадиола альфа. Возможны проявления рецепторной гиперэстрогении.

В этом разделе мы рассматриваем активность и количество рецепторов эстрогена, андрогена и прогестерона. Рецепторы — это внутриклеточные структуры, которые способны воспринимать стероидные гормоны. При генетических отклонениях в работе рецепторов концентрация гормонов в крови не будет повышена, но, при этом, клетки организма будут находиться в состоянии переизбытка гормонов, что осложняет диагностирование через анализ крови. Мутации в гене кодирующем рецептор эстрадиола обуславливают повышенную чувствительность клеток к эстрадиолу при нормальном его количестве в крови и, как следствие, рецепторную относительную гиперэстрогению. Аналогично можно сказать и про андрогенный рецептор, мутации в котором приводят к рецепторной относительной гиперандрогении из-за высокой чувствительности AR рецептора.

Прогестерон — эндогенный стероидный гормон, участвующий в менструальном цикле, беременности и эмбриогенезе, а также являющийся важным нейростероидом функции мозга и ключевым промежуточным веществом метаболизма, направленным на выработку других эндогенных стероидов, в т. ч. половых гормонов и кортикостероидов. Прогестерон нивелирует все побочные действия эстрогенов, его еще называют гормоном молодости. Если чувствительность его рецептора снижена, то клетки не имеют защиты от побочного воздействия эстрогенов. Мы оцениваем гены рецептора прогестерона, мутации в котором приводят к более слабому воздействию прогестерона. Рецепторы к прогестерону и эстрогену играют важную роль при образовании и прогрессировании злокачественных процессов.

## Исследуемые гены

AR	rs6152	У Вас обнаружены аллели гена AR, ассоциированные со сниженной чувствительностью андрогенового рецептора. Снижен риск негативного влияния андрогенов на клетки.
ESR1	rs2234693	У Вас обнаружены аллели, ассоциированная со сниженной экспрессией эстрогенового рецептора альфа, и нормальные аллели гена ESR1. Повышен риск эстрогении.
ESR1	rs9340799	
PGR	rs1042838	
PGR	rs608995	У Вас обнаружены аллели гена PRG, ассоциированные с нормальной чувствительностью прогестеронового рецептора. Риск не повышен по данному показателю.



## Результат

Риск нарушения метаболизма половых стероидов и ксенобиотиков повышен.

Функция катехол-О-метилтрансферазы снижена, инактивация гидроксиэстрогенов происходит медленнее. Связывание с глутатионом окисленных ксенобиотиков происходит менее эффективно. Функция II-фазы детоксикации организма снижена.

Определяющим фактором персонализированной медицины являются генетические особенности человека, которые оказывают влияние на степень активности ферментов, участвующих в процессе биотрансформации эндогенных гормонов, и на индивидуальную чувствительность к конкретным компонентам лекарства. В этом разделе мы проводим анализ генов семейства цитохрома P450 и генов суперсемейства глутатион-S-трансфераз.

Гены семейства цитохрома P450 отвечают за метаболизм большинства лекарственных препаратов. Наличие мутации в генах первой фазы биотрансформации гормонов и лекарственных препаратов, во время которой происходит реакция окисления, может привести к образованию промежуточных веществ с активностью во много раз превосходящей исходное вещество. Мутация влияет на активность метаболизма, и, как следствие, лекарственное вещество может биотрансформироваться в агрессивную для организма форму — в результате проявляются нежелательные побочные эффекты даже от обычной дозы препарата. Анализ в данном случае помогает понять, каков риск получения осложнения после приема лекарственного препарата. Кроме того, существует высокая вероятность синтеза окисленных метаболитов эстрадиола, которые в несколько десятков раз активнее эстрадиола и могут вызывать повышенную пролиферацию в клетках, вызывая предраковые состояния.

Во второй фазе детоксикации, окисленные метаболиты связываются с глутатионом. Гены суперсемейства глутатион-S-трансфераз (GST) кодируют ферменты системы детоксикации ксенобиотиков (в т. ч. лекарственных препаратов). Нарушения функционирования ферментов этой системы приводит к более длительной циркуляции в крови активных метаболитов первой фазы, и как следствие, чувствительность организма к вредным воздействиям возрастает.

Результаты анализа по данному разделу позволяют спрогнозировать эффективность лечения, выявить особенности влияния лекарственных препаратов на организм, а также подобрать наиболее эффективные формы препаратов и наиболее безопасные способы их введения в организм.

## Исследуемые гены

**COMT** rs4633

**COMT** rs4680

**CYP1A1** rs1048943

**CYP1A1** rs4646903

**CYP1B1** rs1056836

**CYP3A4** rs2740574

**GSTM1** deletion

**GSTP1** rs1138272

**GSTP1** rs1695

**GSTT1** deletion

У Вас обнаружены аллели гена COMT, ассоциированные со сниженной экспрессией и сниженной активностью фермента катехол-О-метилтрансферазы. Высокий риск накопления метаболитов эстрадиола.

У Вас обнаружены аллели гена CYP1A1, ассоциированные с нормальной экспрессией и нормальной активностью фермента цитохром P450 1A1. Риск накопления метаболитов эстрадиола не повышен по данному показателю.

У Вас обнаружены аллели гена CYP1B1, ассоциированные со сниженной активностью фермента цитохром P450 1B1. Низкий риск накопления канцерогенных метаболитов эстрадиола.

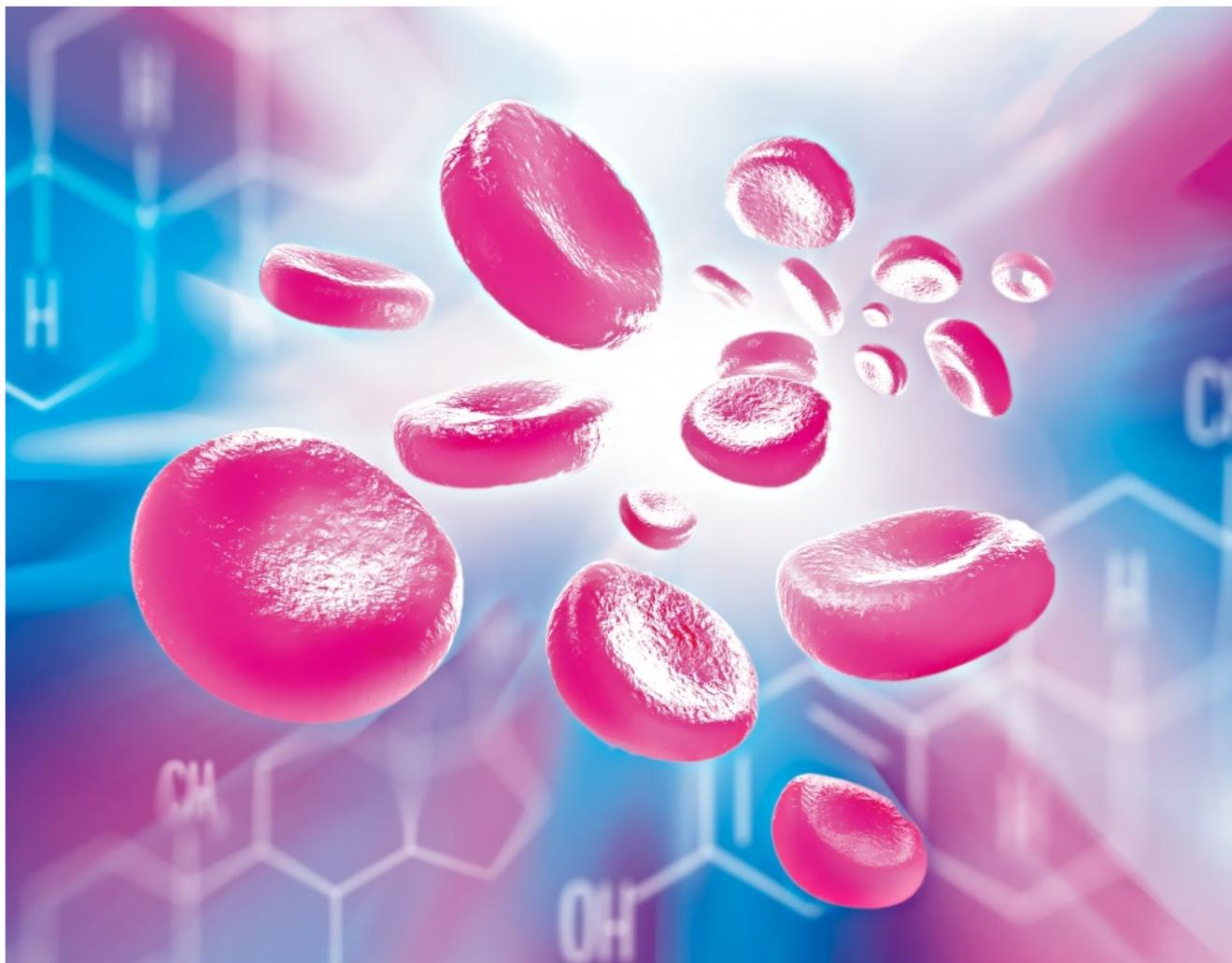
У Вас обнаружены аллели гена CYP3A4, ассоциированные с нормальной экспрессией фермента цитохром P450 3A4. Риск накопления метаболитов эстрадиола не повышен по данному показателю.

У Вас обнаружены две копии гена GSTM1, который кодирует фермент II фазы детоксикации глутатион-S-трансферазу мю. Риск накопления агрессивных метаболитов не повышен по данному показателю.

У Вас обнаружены аллели, ассоциированные со сниженной активностью фермента II фазы детоксикации глутатион-S-трансферазы пи, и нормальные аллели гена GSTP1. Повышен риск накопления в организме токсичных веществ.

У Вас обнаружены две копии гена GSTT1, который кодирует фермент II фазы детоксикации глутатион-S-трансферазу тета. Риск накопления агрессивных метаболитов не повышен по данному показателю.





## Результат

### Гемостаз

Риск нарушения в системе гемостаза повышен.

Экспрессия протромбина существенно повышена. Высокий риск тромбообразования. Риск повышения уровня ингибитора активатора плазминогена 1. Нарушается фибринолиз.

В этом разделе для понимания риска побочного действия лекарственных (гормональных) препаратов мы рассматриваем группу генов, ответственных за образование тромбов, а также гены, связанные с детоксикацией организма.

Прием гормональных препаратов, подобранных без детального изучения особенностей организма пациента, способен спровоцировать серьезные осложнения. Известно, что такие состояния как гиперандрогения и гиперэстрогения приводят к повышенной активности свертывающей системы. Если в генах, отвечающих за факторы свертывания, будут мутации, то это приведет к повышенному тромбообразованию даже на фоне нормальных уровней гормонов. Это особенно важно учитывать при назначении любых гормональных препаратов, так как именно тромбоз является самым опасным побочным эффектом гормональнозаместительной терапии. Генетическая предрасположенность к возникновению венозных тромбозов также влечет повышенный риск развития осложнений беременности: невынашивание плода, плацентарная недостаточность, нарушение темпа роста плода, поздний токсикоз.

Важную роль в поддержании гармонии процессов в организме играет детоксикация, то есть разрушение и вывод из организма токсинов. Детоксикация организма возможна по-средством процесса метилирования. Метилирование – это биохимический процесс, представляющий собой присоединение одного углеродного и трех водородных атомов (метильная группа) к другой молекуле.

Результаты анализа по данному разделу позволяют спрогнозировать эффективность лечения, выявить особенности влияния лекарственных препаратов на организм, а также подобрать наиболее Процесс метилирования позволяет детоксифицировать в том числе гомоцистеин – побочный продукт, образующийся в ходе функционирования организма. При нормальной работе генов гомоцистеин нейтрализуется и снова используется организмом, но при недостаточной работе ферментов, вследствие мутации генов и/или при дефиците витаминов группы В и фолиевой кислоты, гомоцистеин начинает накапливаться в крови, что в дальнейшем, с большой долей вероятности, приведет к развитию сердечно-сосудистой патологии. фективные формы препаратов и наиболее безопасные способы их введения в организм.

# Вероятность осложнения со стороны гемостаза и сердечно-сосудистой системы



## Исследуемые гены

**F13A1** rs5985

У Вас обнаружены аллели гена F13A1, ассоциированные с нормальным количеством фибриназы (F13). Риск тромбообразования не повышен по данному показателю.

**F2** rs1799963

У Вас обнаружена аллель, ассоциированная повышенной экспрессией протромбина (F2), и нормальная аллель гена F2. Повышенный риск тромбообразования.

**F5** rs6025

У Вас обнаружены аллели гена F5, ассоциированные с нормальной активностью кофактора Лейдена (F5). Риск тромбообразования не повышен по данному показателю.

**F7** rs6046

У Вас обнаружены аллели гена F7, ассоциированные с нормальным уровнем проконвертина (F7). Риск тромбообразования не повышен по данному показателю.

**FGB** rs1800790

У Вас обнаружены аллели гена FGB, ассоциированные с нормальным уровнем фибриногена (FGB). Риск тромбообразования не повышен по данному показателю.

**PAI-1** rs1799889

У Вас обнаружены аллели гена PAI-1, ассоциированные с высоким уровнем ингибитора активатора плазминогена 1. Нарушается фибринолиз. Высокий риск тромбоэмболии.

## Результат

### Гипергомоцистеинемия



Активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы снижена. Синтез метионина метионинсинтазой замедлен. Восстановление активности метионинсинтазы затруднено, способность эффективно перерабатывать гомоцистеин понижена.

Риск развития гипергомоцистеинемии высокий.

## Исследуемые гены

**MTHFR** rs1801131

У Вас обнаружены аллели гена MTHFR, ассоциированные со сниженной активностью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы. Высокий риск гипергомоцистеинемии.

**MTHFR** rs1801133

**MTR** rs1805087

У Вас обнаружены аллели гена MTR, ассоциированные со сниженной активностью фермента метионинсинтазы. Высокий риск гипергомоцистеинемии.

**MTRR** rs1801394

У Вас обнаружены аллели гена MTRR, ассоциированные со сниженной активностью фермента метионинсинтазы редуктазы. Высокий риск гипергомоцистеинемии.

**AR**

Ген AR кодирует андрогеновый рецептор — рецептор стероидных гормонов, активируемый андрогенами тестостероном или дигидротестостероном, также кодирует фактор транскрипции, который регулирует экспрессию генов путем взаимодействия с ДНК, и выполняет другие функции, не связанные с ДНК. AR относится к подсемейству 3, группе С (ген 4) семейства ядерных рецепторов, способных непосредственно взаимодействовать с ядерной ДНК.

**COMT**

Ген кодирует катехол-О-метилтрансферазу — фермент, играющий важную роль в распаде катехоламинов, в том числе дофамина, адреналина, норадреналина, и отвечает за инактивацию 2- и 4-гидроксиэстрадиола. COMT катализирует присоединение к катехоламину метильной группы, донором которой служит S-аденозилметионин.

**CYP17A1**

Ген кодирует 17-альфа-гидроксилазу — фермент, катализирующий присоединение гидроксильной группы к прегненолону и прогестерону в позиции 17-го атома углерода, превращающий их соответственно в 17-гидроксиpregненолон и 17-гидроксипрогестерон. Этот же фермент выполняет роль лиазы, рассекая связь между 17-м и 20-м атомами углерода в молекулах 17-гидроксиpregненолона и 17-гидроксипрогестерона и тем самым формируя дегидроэпиандростерон и андростендион.

**CYP19A1**

Ген CYP19A1 кодирует ароматазу — фермент, трансформирующий андрогены в эстрогены. Ароматаза представлена во многих тканях, включая гонады, мозг, жировую ткань, кровеносные сосуды, кожу, волосные фолликулы, кости, эндометрий и т. д.

**CYP1A1**

Ген кодирует монооксигеназу из семейства цитохрома P450, которая катализирует множество реакций первой фазы детоксикации. Превращает эстрон и эстрадиол в менее активные метаболиты (2-гидроксиэстрон и 2-гидроксиэстрадиол). Принимает участие в метаболизме лекарственных препаратов, полициклических ароматических углеводов (ПАУ), синтезе холестерина, стероидных гормонов и др. липидов. Фермент располагается в эндоплазматическом ретикулуме.

**CYP1B1**

Ген кодирует монооксигеназу из семейства цитохрома P450, которая катализирует множество реакций первой фазы детоксикации. Превращает эстрадиол в более активный 4-гидроксиэстрадиол. Принимает участие в метаболизме лекарственных препаратов, ПАУ, синтезе холестерина, стероидных гормонов и др. липидов. Фермент располагается в эндоплазматическом ретикулуме.

**CYP3A4**

Ген CYP3A4 кодирует монооксигеназу из семейства цитохрома P450, которая катализирует множество реакций первой фазы детоксикации. Принимает участие в метаболизме лекарственных препаратов, ПАУ, синтезе холестерина, стероидных гормонов и др. липидов. Фермент располагается в эндоплазматическом ретикулуме.

**ESR1**

Ген ESR1 кодирует рецептор эстрогена альфа. Рецептор представляет собой трансмембранный белок, С-конец которого содержит центр связывания с лигандом, а N-конец содержит несколько доменов, способствующих увеличению транскрипционной активности ряда генов. Присоединение гормона к рецептору вызывает диссоциацию комплекса рецептора с белком HSP90.



## ESR2

Ген ESR2 кодирует бета-субъединицу эстрогенового рецептора. Обеспечивает геномные и негеномные эффекты регуляции многих процессов. Полиморфизм гена ассоциирован с повышенным риском развития сосудистой деменции у пожилых женщин.

## F13A1

Ген F13A1 кодирует А-субъединицу свертывающего фактора 13 — белка, ответственного за конечную стадию в каскаде свертывания крови. Полиморфизм ассоциирован со сниженным риском развития патологий, связанных с повышенным тромбообразованием.

## F2

Ген F2 кодирует свертывающий фактор 2 (F2), или протромбин — гликопротеин, в неактивной форме присутствующий в плазме крови и являющийся предшественником тромбина — важнейшего компонента системы свертывания крови.

## F5

Ген F5 кодирует свертывающий фактор 5 (фактор Лейдена), основной плазматический белок, регулирующий свертывание (коагуляцию) крови, выступая в качестве кофактора при превращении протромбина в тромбин фактором свертывания крови 10 (F10).

## F7

Ген F7 кодирует свертывающий фактор 7 (проконвертин) — белок, синтезируемый в печени и регулирующий свертывание крови, и выступающий в качестве активатора факторов свертывания крови 10 (F10) и 9 (F9) в присутствии витамина К.

## FGB

Ген FGB кодирует бета-полипептидную цепь белка фибриногена — растворимого белка плазмы крови, который относится к группе глобулинов (фактор 1 свертывания крови). Под действием фермента тромбина этот белок способен превращаться в фибрин и образовывать тромб.

## GSTM1

Ген GSTM1 кодирует мю-1 глутатион S-трансферазу, которая играет существенную роль в инактивации электрофильных органических веществ. Наибольшая экспрессия гена наблюдается в печени, почках и желудке. В случае делеции (отсутствия) гена GSTM1 фермент мю-1 глутатион S-трансфераза не образуется, в результате чего способность организма избавляться от некоторых вредных соединений значительно снижается.

## GSTP1

Ген GSTP1 кодирует пи-1 глутатион S-трансферазу, которая содержится в эритроцитах и участвует в метаболизме ксенобиотиков посредством присоединения глутатиона к субстратам, таким образом осуществляя их превращение из активных метаболитов в нетоксичные водорастворимые компоненты и предотвращая разрушение ДНК.

## GSTT1

Ген GSTT1 кодирует фермент тета-1 глутатион S-трансферазу, который содержится в эритроцитах и участвует в очистке организма от многих ксенобиотиков (в частности, хлорметанов и других промышленных канцерогенов). В случае делеции (отсутствия) гена фермент тета-1 глутатион S-трансфераза не образуется, в результате чего способность организма избавляться от некоторых вредных соединений значительно снижается.

## MTHFR

Ген MTHFR кодирует метилентетрагидрофолатредуктазу, фермент фолатного цикла, который играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты, участвующей в фолатном обмене и, как следствие, в метилировании и синтезе ДНК и белков. Фермент переводит фолиевую кислоту в ее активную форму — 5-метилтетрагидрофолат, как часть превращения гомоцистеина в метионин.

## MTR

Ген MTR кодирует фермент метионин-синтазу (альтернативное название — 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин S-метилтрансфераза). Он катализирует повторное метилирование гомоцистеина с образованием метиона, в качестве кофактора выступает кобаламин (предшественник витамина B12).

## MTRR

Ген MTRR кодирует фермент метионин-синтазу-редуктазу, играющую важную роль в синтезе белка и участвующую в большом количестве биохимических реакций, связанных с переносом метильной группы. Одной из функций MTR является обратное превращение гомоцистеина в метионин.

## PAI-1

Ген PAI-1 кодирует ингибитор активатора плазминогена 1 (ИАП-1) — один из основных компонентов анти-свертывающей системы крови. Его основная функция ограничить фибринолитическую активность местом расположения гемостатической пробки за счет ингибирования тканевого активатора плазминогена, чья концентрация уменьшается, так как на месте повреждения активированные тромбоциты выделяют избыточное количество ИАП-1, таким образом предотвращая преждевременный лизис фибрина.

## PGR

Ген кодирует рецептор прогестерона — внутриклеточный белок, связывающийся с прогестероном. Посредством этого белка реализуется биологическая роль прогестерона в установлении и поддержании беременности.

## SHBG

Ген кодирует белок плазмы, вырабатываемый печенью и связывающий половые гормоны. Это протеин-переносчик, основной задачей которого является связывание и передача половых гормонов в систему кровообращения. Андрогены и эстрогены, связанные с ним неактивны, таким образом он регулирует силу стероидного ответа.



Ниже приводятся научные исследования, на основании которых был составлен данный отчет. Их также можно найти на сайте [pubmed.gov](http://pubmed.gov). Все эти работы были опубликованы в рецензируемых научных журналах. PubMed — это база научных знаний, включающая в себя более 28 миллионов ссылок на научно-исследовательские отчеты и статьи по медицине, физиологии, биохимии.

1. Le Clerc S. et al. *J Invest Dermatol* 133, 929-35 (2013), PMID 23223146
2. Nkengne A. et al. *Skinmed* 11, 281-6 (2013), PMID 24340467.
3. Vierkotter A. et al. *J Invest Dermatol* 135, 1268-74 (2015), PMID 25599395.
4. Greul A.K. et al. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 15, 307-15 (2002), PMID 12239424.
5. Costa A. et al. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 8, 319-28 (2015), PMID 26170708.
6. Jenkins G. et al. *Int J Cosmet Sci* 36, 22-31 (2014), PMID 23927381.
7. Thom E. *J Int Med Res* 33, 267-72 (2005), PMID 15938587.
8. Roh E. et al. *Crit Rev Food Sci Nutr*, O (2015), PMID 26114360.
9. An J. S. et al. *J Cosmet Laser Ther* 13, 28-32 (2011), PMID 21250 791.
10. Buonocore D. et al. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 5, 159-65 (2012), PMID 23071399.
11. Afaq F. et al. *Mini Rev Med Chem* 11, 1200-15 (2011), PMID 22070679.
12. Enders G. *Arch Gynecol Obstet* 241 Suppl, S 29-45 (1987), PMID 3426262.
13. Cho S. *J Lifestyle Med* 4, 8-16 (2014), PMID 26064850.
14. Cho S. et al. *Ann Dermatol* 21, 6-11 (2009), PMID 20548848.
15. Yoon H.S. et al. *J Med Food* 17, 810-6 (2014), PMID 24955642.
16. Tominaga K. et al. *Acta Biochim Pol* 59, 43-7 (2012), PMID 22428137.
17. Di Cerbo A. et al. *J Photochem Photobiol B* 144, 94-103 (2015), PMID 25732262.
18. Chang A.L. et al. *J Invest Dermatol* 133, 394-402 (2013), PMID 22931923.
19. Wunsch A. et al. *Photomed Laser Surg* 32, 93-100 (2014), PMID 24286286.
20. Schoenewolf N.L. et al. *Curr Probl Dermatol* 42, 166-72 (2011), PMID 21865810.
21. Moon H.R. et al. *J Dermatolog Treat* 26, 551-7 (2015), PMID 26417998.
22. Elman M. et al. *J Cosmet Laser Ther* 18, 31-7 (2016), PMID 26073117.
23. Gold M.H. et al. *J Cosmet Laser Ther* 16, 69-76 (2014), PMID 24215422.
24. Pinheiro N.M. et al. *J Cosmet Laser Ther* 17, 156-61 (2015), PMID 25549818.
25. Carruthers J. et al. *Dermatol Surg* 40 Suppl 12, S 168-73 (2014), PMID 25417570.
26. Yang S. et al. *Med Clin North Am* 99, 1305-21 (2015), PMID 26476254.
27. Wrinkles information and treatment options. American Society for Dermatologic Surgery Association (ASDS); [asds.net/Wrinkles](http://asds.net/Wrinkles). Accessed February 18, 2016.
28. Matsui M.S. et al. *J Invest Dermatol Symp Proc* 14, 56-9 (2009), PMID 19675555.
29. Gueniche A. et al. *Benef Microbes* 5, 137-45 (2014), PMID 24322879.
30. Crisan D. et al. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 8, 463-70 (2015), PMID 26366101.
31. Herndon J.H. Jr et al. *J Drugs Dermatol* 14, 699-704 (2015), PMID 26151786.
32. Farris P. et al. *J Drugs Dermatol* 12, 1389-94 (2013), PMID 24301240.
33. Sherif S. et al. *Eur J Pharm Biopharm* 86, 251-9 (2014), PMID 24056055.
34. Beitner H. *Br J Dermatol* 149, 841-9 (2003), PMID 14616378.
35. Bowe W.P. et al. *J Drugs Dermatol* 13, 1021-5; quiz 26-7 (2014), PMID 25226001.
36. Fu J.J. et al. *Br J Dermatol* 162, 647-54 (2010), PMID 20374604.
37. Levin J. et al. *J Clin Aesthet Dermatol* 3, 22-41 (2010), PMID 20725560.
38. Kawada A. et al. *J Dermatol* 35, 637-42 (2008), PMID 19017042.
39. Hubbard B.A. et al. *Plast Reconstr Surg* 133, 481e-90 e (2014), PMID 24675201.
40. Ting W. *Cutis* 86, 47-52 (2010), PMID 21049767.
41. Grifths C.E. et al. *Br J Dermatol* 129, 415-21 (1993), PMID 8217756.
42. Kong R. et al. *J Cosmet Dermatol* 15, 49-57 (2016), PMID 26578346.
43. Bouloc A. et al. *J Cosmet Dermatol* 14, 40-6 (2015), PMID 25603890.

44. Watson R.E. et al. *Br J Dermatol* 161, 419-26 (2009), PMID 19438432.
45. Grossman R. *Am J Clin Dermatol* 6, 39-47 (2005), PMID 15675889.
46. Tadini K.A. et al. *Pharmazie* 64, 818-22 (2009), PMID 20095140.
47. Kirkpatrick C.E. et al. *J Am Vet Med Assoc* 190, 1309-10 (1987), PMID 3583886.
48. Franklin R.M. *Curr Eye Res* 8, 599-606 (1989), PMID 2526005.
49. Wang Y. et al. *J Cosmet Laser Ther*, (2013), PMID 23607739.
50. Blanes-Mira C. et al. *Int J Cosmet Sci* 24, 303-10 (2002), PMID 18498523.
51. Sanz M.T. et al. *J Cosmet Dermatol* 15, 24-30 (2016), PMID 26424007.
52. Fabi S. et al. *Facial Plast Surg* 30, 157-71 (2014), PMID 24810127.
53. Weiss R.A. et al. *J Drugs Dermatol* 13, 1135-9 (2014), PMID 25226016.
54. Bruce S. et al. *J Drugs Dermatol* 13, 1074-81 (2014), PMID 25226008.
55. Sundaram H. et al. *J Drugs Dermatol* 8, 4-13 (2009), PMID 19562882.
56. Yarosh D.B. et al. *J Invest Dermatol* 103, 461-8 (1994), PMID 7930668.
57. Lee D.E. et al. *Photochem Photobiol* 69, 136-40 (1999), PMID 10048308.
58. Morus M. et al. *Act a Pol Pharm* 71, 701-7 (2014), PMID 25362798.
59. Wild J. *Plast Surg Nurs* 34, 148-9 (2014), PMID 25188856.
60. Malvy J.M. et al. *J Am Acad Dermatol* 42, 47-55 (2000), PMID 10607319.
61. Williams J.D. et al. *Subcell Biochem* 56, 181-97 (2012), PMID 22116700.
62. Fernandez L.P. et al. *Hum Mut at* 29, 1161-7 (2008), PMID 18563784.
63. Dubin N. et al. *Int J Epidemiol* 19, 811-9 (1990), PMID 2084007.
64. Wacker M. et al. *Dermatoendocrinol* 5, 51-108 (2013), PMID 24494042.
65. Rees J.L. *Am J Hum Genet* 75, 739-51 (2004), PMID 15372380.
66. Sturm R.A. et al. *Genome Biol* 13, 248 (2012), PMID 23110848.
67. Soejima M. et al. *Int J Legal Med* 121, 36-9 (2007), PMID 16847698.
68. Jacobs L.C. et al. *J Invest Dermatol* 135, 1735-42 (2015), PMID 25705849.
69. Jagirdar K. et al. *Pigment Cell Melanoma Res* 27, 552-64 (2014), PMID 24739399.
70. Bastiaens M. et al. *Hum Mol Genet* 10, 1701-8 (2001), PMID 11487574.
71. Lee D.E. et al. *J Microbiol Biotechnol* 25, 2160-8 (2015), PMID 26428734.

72. Gueniche A. et al. *Dermatoendocrinol* 1, 275-9 (2009), PMID 20808516.
73. Latreille J. et al. *J Dermatol Sci* 72, 233-9 (2013), PMID 23938188.
74. Zgadzaj A. et al. *J Photochem Photobiol B* 144, 76-84 (2015), PMID 25728226.
75. Praetorius C. et al. *Pigment Cell Melanoma Res* 27, 339-50 (2014), PMID 24517859.
76. Ezzedine K. et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 27, e345-56 (2013), PMID 22924836.
77. Plensdorf S. et al. *Am Fam Physician* 79, 109-16 (2009), PMID 19178061.
78. Bastiaens M. et al. *Pigment Cell Res* 17, 225-9 (2004), PMID 15140067.
79. Zhu W. et al. *J Invest Dermatol Symp Proc* 13, 20-4 (2008), PMID 18369335.
80. Jarratt M. *Cutis* 74, 319-22 (2004), PMID 15605971.
81. Alexis A.F. et al. *J Drugs Dermatol* 12, s123-7 (2013), PMID 24002160.
82. Fowler J.F. Jr et al. *J Drugs Dermatol* 9, S72-81; quiz s82-3 (2010), PMID 20626172.
83. Yokota T. et al. *Pigment Cell Res* 11, 355-61 (1998), PMID 9870547.
84. Gold L.M. et al. *Am J Clin Dermatol* 16, 457-61 (2015), PMID 26396117.
85. Saghale L. et al. *Res Pharm Sci* 8, 233-42 (2013), PMID 24082892.
86. Hayakawa R. et al. *Acta Vitaminol Enzymol* 3, 31-8 (1981), PMID 7027767.
87. Welsh L.W. et al. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99, 69-73 (1990), PMID 2294836.
88. Bastiaens M.T. et al. *Pigment Cell Res* 12, 316-22 (1999), PMID 10541041.
89. Eriksson N. et al. *PLoS Genet* 6, e1000993 (2010), PMID 20585627.
90. Makino E.T. et al. *J Drugs Dermatol* 12, s16-20 (2013), PMID 23545928.
91. Leyden J.J. et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25, 1140-5 (2011), PMID 21623927
92. Roure R. et al. *Int J Cosmet Sci* 33, 519-26 (2011), PMID 21564138.
93. Al-Bader T. et al. *J Cosmet Dermatol* 11, 17-26 (2012), PMID 22360330.
94. Emanuele E. et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24, 930-5 (2010), PMID 20059631.
95. Stavroulaki A. et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25, 1116-7 (2011), PMID 20673306.



**96.** Schunck M. et al. *J Med Food* 18, 1340-8 (2015), PMID 26561784.

**97.** Savikin K. et al. *J Med Food* 17, 582-7 (2014), PMID 24433076.

**98.** Cla in D.R. et al. *J Physiol* 411, 627-37 (1989), PMID 2614737.

**99.** Sadick N.S. et al. *J Cosmet Laser Ther* 6, 187-90 (2004), PMID 16020202.

**100.** Byun S.Y. et al. *Ann Dermatol* 27, 243-9 (2015), PMID 26082579.

**101.** Herman A. et al. *Skin Pharmacol Physiol* 26, 8-14 (2013), PMID 23075568.

**102.** Hamishehkar H. et al. *Drug Dev Ind Pharm* 41, 1640-6 (2015), PMID 25382163.

**103.** Kaminer M.S. et al. *Dermatol Surg* 41, 336-47 (2015), PMID 25742555.

**104.** Tung J.Y. et al. *J Invest Dermatol* 133, 2628-31 (2013), PMID 23633020.

**105.** Shuster S. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 59, 161-9 (1979), PMID 294092.

**106.** Al-Himdani S. et al. *Br J Dermatol* 170, 527-47 (2014), PMID 24125059.

**107.** Basile F.V. et al. *Aesthetic Plast Surg* 36, 894-900 (2012), PMID 22538277.

**108.** Valente D.S. et al. *PLoS One* 9, e97493 (2014), PMID 24844230.

**109.** Liu L. et al. *Cutis* 94, 66-72 (2014), PMID 25184641.

**110.** Yang Y.J. et al. *Ann Dermatol* 23, 481-9 (2011), PMID 22148016.

**111.** Taub A.F. *J Drugs Dermatol* 6, 1120-8 (2007), PMID 18038500.

**112.** Naeini F.F. et al. *Adv Biomed Res* 3, 184 (2014), PMID 25250298.

**113.** Shokeir H. et al. *Dermatol Surg* 40, 632-40 (2014), PMID 24852467.

**114.** Garcia Hernandez J.A. et al. *Int J Cosmet Sci* 35, 233-7 (2013), PMID 23237514.

**115.** Varicose Veins in the Legs. National Clinical Guideline Centre (UK); ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25535637. Accessed February 9, 2016.

**116.** Hamdan A. *JAMA* 308, 2612-21 (2012), PMID 23268520.

**117.** Chwala M. et al. *Adv Clin Exp Med* 24, 5-14 (2015), PMID 25923081.

**118.** Sverdlova A.M. et al. *Mol Genet Metab* 63, 35-6 (1998), PMID 9538515.

**119.** Wilmanns C. et al. *EBioMedicine* 2, 158-64 (2015), PMID 26137554.

**120.** Pare G. et al. *Circ Cardiovasc Genet* 2, 142-50 (2009), PMID 20031578.

**121.** Kohno K. et al. *J Dermatol* 41, 964-8 (2014), PMID 25298232.

**122.** Piazza G. *Circulation* 130, 582-7 (2014), PMID 25114187.

**123.** Mantle D. et al. *Med Hypotheses* 64, 279-83 (2005), PMID 15607555.

**124.** Goodyear S.J. et al. *Phlebology* 30, 9-17 (2015), PMID 26556697.

**125.** Alder G. et al. *Phlebology* 30, 18-23 (2015), PMID 26556698.

**126.** Kauvar A.N. et al. *Semin Cutan Med Surg* 24, 184-92 (2005), PMID 16387262.

**127.** Bencini P.L. et al. *Dermatol Ther* 25, 340-51 (2012), PMID 22950561.

**128.** Luebke T. et al. *BMC Cardiovasc Disord* 15, 138 (2015), PMID 26510413.

**129.** Lee KH et al. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 48, 345-50 (2015), PMID 26509128.

**130.** D'Cruz D.P. et al. *BMJ* 299, 419-22 (1989), PMID 2506999.

**131.** Moul D.K. et al. *J Am Acad Dermatol* 70, 326-31 (2014), PMID 24314878.

**132.** Jacquet R. *Ann Dermatol Venereol* 142, 483-92 (2015), PMID 26276640.

**133.** Lane T.R. et al. *Ann Surg* 261, 654-61 (2015), PMID 24950277.

**134.** van Zuuren E.J. et al. *Cochrane Database Syst Rev* 4, CD003262 (2015), PMID 25919144.

**135.** Berg M. et al. *Acta Derm Venereol* 69, 419-23 (1989), PMID 2572109.

**136.** Vemuri R.C. et al. *Int J Med Sci* 12, 387-96 (2015), PMID 26005373.

**137.** Weinkle A.P. et al. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 8, 159-77 (2015), PMID 25897253.

**138.** Abram K. et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 24, 565-71 (2010), PMID 19874433.

**139.** Tan J. et al. *Br J Dermatol* 169, 555-62 (2013), PMID 23600367.

**140.** Tan J. et al. *J Am Acad Dermatol* 69, S27-35 (2013), PMID 24229634.

**141.** Culp B. et al. *PT* 34, 38-45 (2009), PMID 19562004.

**142.** Aksoy B. et al. *Br J Dermatol* 163, 719-25 (2010), PMID 20545683.

**143.** Gupta M.A. et al. *Br J Dermatol* 153, 1176-81 (2005), PMID 16307654.

**144.** Steinhoff M. et al. *J Investig Dermatol Symp Proc* 15, 2-11 (2011), PMID 22076321.

**145.** Steinhoff M. et al. *J Am Acad Dermatol* 69, S15-26 (2013), PMID 24229632.

**146.** Crawford G.H. et al. *J Am Acad Dermatol* 51, 327-41; quiz 342-4 (2004), PMID 15337973.

**147.** Yamasaki K et al. *Nat Med* 13, 975-80 (2007), PMID 17676051.

**148.** Chang A.L. et al. *J Invest Dermatol* 135, 1548-55 (2015), PMID 25695682.

**149.** Aldrich N. et al. *J AM A Dermatol* 151, 1213-9 (2015), PMID 26307938.

**150.** Yazici A.C. et al. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 22, 208-10 (2006), PMID 16869871.

**151.** Casas C. et al. *Exp Dermatol* 21, 906-10 (2012), PMID 23171449.

**152.** Suh D.H. et al. *Br J Dermatol* 172 Suppl 1, 13-9 (2015), PMID 25645151.

**153.** Goo B.L. et al. *J Cosmet Laser Ther* 17, 139-42 (2015), PMID 25549817.

**154.** Salem S.A. et al. *J Cosmet Dermatol* 12, 187-94 (2013), PMID 23992160.

**155.** Kim J.H. et al. *Ann Dermatol* 21, 268-73 (2009), PMID 20523801.

**156.** Dahan S. *Ann Dermatol Venereol* 138 Suppl 3, S219-22 (2011), PMID 22183103.

**157.** Liu J. et al. *J Cosmet Laser Ther* 16, 324-7 (2014), PMID 25151911.

**158.** Weinkle A.P. et al. *Plast Surg Nurs* 35, 184-202 (2015), PMID 26605825.

**159.** van Zuuren E.J. et al. *JAMA* 314, 2403-4 (2015), PMID 26647262.

**160.** Draelos Z.D. *Curr Med Res Opin* 24, 985-94 (2008), PMID 18284804.

**161.** Rahman M.F. et al. *Mymensingh Med J* 24, 457-63 (2015), PMID 26329939.

**162.** Zink A. et al. *J Dtsch Dermatol Ges* 13, 768-75 (2015), PMID 26177066.

**163.** Sagesaka-Mitane Y. et al. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 38, 790-3 (1990), PMID 2347023.

**164.** Russell K. et al. *Dermatitis* 21, 57-8 (2010), PMID 20137740.

**165.** Fallen R.S. et al. *Skin Therapy Lett* 17, 1-4 (2012), PMID 23223767.

**166.** Parodi A. et al. *Ann Dermatol Venereol* 138 Suppl 3, S211-4 (2011), PMID 22183101.

**167.** Tuzun Y. et al. *Clin Dermatol* 32, 35-46 (2014), PMID 24314376.

**168.** Kezic S. et al. *Ind Health* 47, 469-78 (2009), PMID 19834255.

**169.** Kezic S. *Int J Immunopathol Pharmacol* 24, 73S-78S (2011), PMID 21329569.

**170.** Landeck L. et al. *Br J Dermatol* 167, 1302-9 (2012), PMID 22962861.

**171.** Visser MJ et al. *Contact Dermatitis* 70, 139-50 (2014), PMID 24102300.

**172.** Nelson S.A. et al. *Dermatol Clin* 27, 329-36, vii (2009), PMID 19580927.

**173.** Kiec-Swierczynska M. et al. *Med Pr* 64, 579-91 (2013), PMID 24502122.

**174.** Angelova-Fischer I. et al. *Contact Dermatitis* 73, 358-63 (2015), PMID 26426984.

**175.** Rui F. et al. *Contact Dermatitis* 67, 359-66 (2012), PMID 22577760.

**176.** Thyssen J.P. et al. *Contact Dermatitis* 57, 287-99 (2007), PMID 17937743.

**177.** Mortz C.G. et al. *Br J Dermatol* 168, 318-25 (2013), PMID 23013370.

**178.** de Jongh C.M. et al. *Br J Dermatol* 159, 621-7 (2008), PMID 18637008.

**179.** Thyssen J.P. et al. *Contact Dermatitis* 68, 273-6 (2013), PMID 23343419.

**180.** Novak N. et al. *J Invest Dermatol* 128, 1430-5 (2008), PMID 18049447.

**181.** Ross-Hansen K. et al. *Contact Dermatitis* 64, 24-31 (2011), PMID 21166815.

**182.** Kim H.K. et al. *Toxicol Res* 28, 113-6 (2012), PMID 24278598.

**183.** Saki N. et al. *J Dermatolog Treat* 24, 447-9 (2013), PMID 23470235.

**184.** Boehncke W.H. et al. *Lancet* 386, 983-94 (2015), PMID 26025581.

**185.** Gupta R. et al. *Curr Dermatol Rep* 3, 61-78 (2014), PMID 25580373.

**186.** Feldman S.R. et al. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 14, 685-705 (2014), PMID 25052261.

**187.** Furue M. et al. *J Dermatol* 38, 310-20 (2011), PMID 21426384.

**188.** Raychaudhuri S.P. et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 15, 16-7 (2001), PMID 11451313.

**189.** Hagg D. et al. *PLoS One* 8, e63619 (2013), PMID 23691076.

**190.** Furue M. et al. *J Dermatol* 43, 4-8 (2016), PMID 26782000.

**191.** Boehncke W.H. *Rheum Dis Clin North Am* 41, 665-75 (2015), PMID 26476225.

**192.** Mehta N.N. et al. *J Transl Med* 11, 194 (2013), PMID 23965158.

**193.** Shlyankevich J. et al. *Am J Med* 127, 1148-53 (2014), PMID 25149424.

**194.** Ase M. et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 28, 1192-8 (2014), PMID 24118377.

**195.** Horn E.J. et al. *J Am Acad Dermatol* 57, 963-71 (2007), PMID 17761358.

**196.** Gelfand J.M. et al. *J Am Acad Dermatol* 51, 704-8 (2004), PMID 15523347.

**197.** Nair R.P. et al. *Nat Genet* 41, 199-204 (2009), PMID 19169254.

**198.** Zhang C. et al. *Clin Exp Dermatol* 40, 426-30 (2015), PMID 25496073.

**199.** Zhang X.J. et al. *Nat Genet* 41, 205-10 (2009), PMID 19169255.



**200.** Feng B.J. et al. PLoS Genet 5, e1000606 (2009), PMID 19680446.

**201.** Chandran V. Clin Rev Allergy Immunol 44, 149-56 (2013), PMID 22274791.

**202.** Valdimarsson H. Clin Dermatol 25, 563-7 (2007), PMID 18021893.

**203.** Millsop J.W. et al. J Am Acad Dermatol 71, 561-9 (2014), PMID 24780177.

**204.** Talbott W. et al. Am J Clin Dermatol 16, 147-65 (2015), PMID 25904522.

**205.** Anderson KL et al. J Am Acad Dermatol 72, 868-78.e1 (2015), PMID 25748310.

**206.** Vangipuram R. et al. Oral Dis, (2015), PMID 26464123.

**207.** Beggs S. et al. Dermatol Surg 41, 1201-11 (2015), PMID 26458038.

**208.** Levin E. et al. J Dermatolog Treat 27, 210-3 (2016), PMID 26329774.

**209.** Lee C.S. et al. J Drugs Dermatol 8, 751-5 (2009), PMID 19663113.

**210.** Bagel J. et al. J Drugs Dermatol 13, 1374-9 (2014), PMID 25607705.

**211.** van de Kerkhof P.C. Dermatol Clin 33, 73-7 (2015), PMID 25412784.

**212.** Lapteva M. et al. Mol Pharm 11, 2989-3001 (2014), PMID 25057896.

**213.** Pauporte M. et al. J Dermatolog Treat 15, 360-4 (2004), PMID 15764047.

**214.** Gual A. et al. J Dermatolog Treat 27, 228-34 (2016), PMID 26503824.

**215.** Draelos Z.D. J Cosmet Dermatol 8, 40-3 (2009), PMID 19250165.

**216.** Hagemann I. et al. Acta Derm Venereol 76, 353-6 (1996), PMID 8891006.

**217.** Carrascosa J.M. et al. Actas Dermosif ilioigr, (2015), PMID 26614486.

**218.** Bulbul Baskan E. et al. J Dermatolog Treat, 1-4 (2015), PMID 26651208.

**219.** Papp K.A. et al. Am J Clin Dermatol 17, 79-86 (2016), PMID 26547918.

**220.** Zweegers J. et al. Acta Derm Venereol, (2015), PMID 26537336.

**221.** Kerdel F.A. BSc Mbbs. Semin Cutan Med Surg 34, S37-S39 (2015), PMID 26625254.

**222.** van der Steen M. et al. J Clin Endocrinol Metab 101, 705-13 (2016), PMID 26653111.

**223.** Weidinger S. et al. Lancet, (2015), PMID 26377142.

**224.** Wallach D. et al. Chem Immunol Allergy 100, 81-96 (2014), PMID 24925387.

**225.** Bataille V. et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 26, 1067-73 (2012), PMID 22243446.

**226.** Paternoster L. et al. Nat Genet 47, 1449-56 (2015), PMID 26482879.

**227.** Weidinger S. et al. J Allergy Clin Immunol 118, 214-9 (2006), PMID 16815158.

**228.** Greisenegger E. et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 24, 607-10 (2010), PMID 19874431.

**229.** Sandilands A. et al. J Invest Dermatol 126, 1770-5 (2006), PMID 16810297.

**230.** Barker J.N. et al. J Invest Dermatol 127, 564-7 (2007), PMID 16990802.

**231.** Thyssen J.P. et al. Br J Dermatol 166, 46-53 (2012), PMID 2177 7221.

**232.** Di Filippo P. et al. Int Arch Allergy Immunol 166, 91-6 (2015), PMID 25791938.

**233.** Samochocki Z. et al. J Am Acad Dermatol 69, 238-44 (2013), PMID 23643343.

**234.** Drago L. et al. Int J Immunopathol Pharmacol 24, 1037-48 (2011), PMID 22230409.

**235.** Draelos Z.D. Cutis 91, 308-14 (2013), PMID 23837155.

**236.** Damjanovic B. J Wound Ostomy Continece Nurs 42, 133-4 (2015), PMID 25734454.

**237.** Lynde C.W. Skin Therapy Lett 6, 3-5 (2001), PMID 11813097.

**238.** Bissett D.L. Clin Dermatol 27, 435-45 (2009), PMID 19695474.

**239.** Wu J. J Drugs Dermatol 7, s13-6 (2008), PMID 18681154.

**240.** Dohil M.A. J Drugs Dermatol 12, s128-32 (2013), PMID 24002161.

**241.** Fowler J.F. Jr. J Drugs Dermatol 13, 1180-3; quiz 1184-5 (2014), PMID 25607551.

**242.** Evangelista M.T. et al. Int J Dermatol 53, 100-8 (2014), PMID 24320105.

**243.** Biniek K. et al. J Dermatol Sci 80, 94-101 (2015), PMID 26276440.

**244.** Shim J.H. et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 30, 276-81 (2016), PMID 26563519.

**245.** Thyssen J.P. et al. Br J Dermatol 168, 1155-66 (2013), PMID 23301728.

**246.** Sandilands A. et al. Nat Genet 39, 650-4 (2007), PMID 17417636.

**247.** Gruber R. et al. Eur J Hum Genet 15, 179-84 (2007), PMID 17164798.

**248.** Hu Z. et al. Hum Genet 131, 1269-74 (2012), PMID 22407025.

**249.** Stemmler S. et al. J Invest Dermatol 127, 722-4 (2007), PMID 17008875.

**250.** Proksch E. et al. Skin Pharmacol Physiol 27, 113-9 (2014), PMID 24401291.

**251.** Yu R.J. et al. J Cosmet Dermatol 3, 76-87 (2004), PMID 17147560.

**252.** Agero A.L. et al. Dermatitis 15, 109-16 (2004), PMID 15724344.

**253.** Draelos Z.D. J Cosmet Dermatol, (2015), PMID 26596512.

**254.** Gasparrini M. et al. Int J Mol Sci 16, 17870-84 (2015), PMID 26247940.

**255.** Bogdan Allemann I. et al. Skin Therapy Lett 13, 5-9 (2008), PMID 18839043.

**256.** Naval J. et al. Clin Cosmet Investig Dermatol 7, 207-14 (2014), PMID 25061327.

**257.** Miao L. et al. Free Radic Biol Med 47, 344-56 (2009), PMID 19477268.

**258.** Fischer A. et al. BMC Res Notes 4,245 (2011), PMID 21774831.

**259.** Lorencini M. et al. Ageing Res Rev 15, 100-15 (2014), PMID 24675046.

**260.** Costa A. et al. An Bras Dermatol 87, 52-61 (2012), PMID 22481651.

**261.** Farris P. et al. J Drugs Dermatol 13, 1467-72 (2014), PMID 25607790.

**262.** Wu Y. et al. J Drugs Dermatol 12, 464-8 (2013), PMID 23652896.

**263.** Murray J.C. et al. J Am Acad Dermatol 59, 418-25 (2008), PMID 18603326.

**264.** Bissett D.L. et al. Int J Cosmet Sci 26, 231-8 (2004), PMID 18492135.

**265.** Kim B. et al. Curr Probl Dermatol 46, 143-9 (2015), PMID 25561219.

**266.** Ferzli G. et al. J Drugs Dermatol 12, 770-4 (2013), PMID 23884488.

**267.** Chiu P.C. et al. J Cosmet Dermatol 6, 243-9 (2007), PMID 18047609.

**268.** Wanitphakdeedecha R. et al. Indian J Dermatol Venereol Leprol 81, 547 (2015), PMID 25994881.

**269.** Pennacchi P.C. et al. Tissue Eng Part A 21, 2417-25 (2015), PMID 26132636.

**270.** Gkogkolou P. et al. Dermato-endocrinol 4, 259-70 (2012), PMID 23467327.

**271.** Pageon H. Pathol Biol (Paris) 58, 226-31 (2010), PMID 19896301.

**272.** Voziyan P.A. et al. J Biol Chem 278, 46616-24 (2003), PMID 12975371.

**273.** Rinnerthaler M. et al. Biomolecules 5, 545-89 (2015), PMID 25906193.

**274.** Bansal S. et al. Gene 526, 325-30 (2013), PMID 23721855.

**275.** Petterson-Fernholm K. et al. Diabetes 52, 891-4 (2003), PMID 12606S36.

**276.** Chen J. et al. Ecotoxicol Environ Saf 94, 73-9 (2013), PMID 23721856.

**277.** Gaens K.H. et al. J Clin Endocrinol Metab 94, 5174-80 (2009), PMID 19890027.

**278.** Peculis R. et al. Gene 515, 140-3 (2013), PMID 23201419.

**279.** Manela-Azulay M. et al. Clin Dermatol 27, 469-74 (2009), PMID 19695478.

**280.** Budzen S. et al. Adv Clin Exp Med 22, 739-44 (2013), PMID 24285460.

**281.** Shin S. et al. Molecules 20, 3549-64 (2015), PMID 25706757.

**282.** Matsugo S. et al. Free Radic Res 45, 918-24 (2011), PMID 21651453.

**283.** Murda M.A. et al. J Food Prot 65, 1614-22 (2002), PMID 12380748.

**284.** Dogan H.H. et al. Afr J Tradit Complement Altern Med 10, 52-8 (2013), PMID 24146501.

**285.** Liu G.M. et al. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 27, 624-6, 653 (1988), PMID 3229187.

**286.** Pezdirc K. et al. Nutr Res 35, 175-97 (2015), PMID 25600848.

**287.** Katta R. et al. J Clin Aesthet Dermatol 7, 46-51 (2014), PMID 25053983.

**288.** Draelos Z.D. Clin Dermatol 31, 701-6 (2013), PMID 24160273.

**289.** Placzek M. et al. J Invest Dermatol 124, 304-7 (2005), PMID 15675947.

**290.** Oyetakin-White P. et al. Clin Exp Dermatol 40, 17-22 (2015), PMID 25266053.

**291.** Papadavid E. et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 27, 820-6 (2013), PMID 22620285.

**292.** Doshi D.N. et al. Arch Dermatol 143, 1543-6 (2007), PMID 18087005.

**293.** Ichibori R. et al. J Cosmet Dermatol 13, 158-63 (2014), PMID 24910280.

**294.** Smith K.E. et al. J Am Acad Dermatol 43, 1-16; quiz 16-8 (2000), PMID 10863217.

**295.** Indoor tanning. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); cdc.gov/cancer/skin/basic\_info/indoor\_tanning. Accessed March 26, 2016.

**296.** Indoor tanning. 217 American Academy of Dermatology (AAD); aad.org/media/stats/prevention-and-care. Accessed March 26, 2016.

**297.** Semba R.D. Nutr Rev 56, S38-48 (1998), PMID 9481123.

**298.** Daw son M.I. Curr Pharm Des 6, 311-25 (2000), PMID 10637381.

**299.** Ross A.C. et al. Adv Exp Med Biol 352, 187-200 (1994), PMID 7832047.

**300.** Park K. Biomol Ther (Seoul) 23, 207-17 (2015), PMID 25995818.

**301.** Chiu A. et al. Br J Dermatol 149, 681-91 (2003), PMID 14616358.



**302.** Vitamin A. National Institute of Health, Of ce of Dietary Supplements; [ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional](https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional). Accessed February 4, 2016.

**303.** Nolan K.A. et al. *J Drugs Dermatol* 11, 220-4 (2012), PMID 22270206.

**304.** Leung W.C. et al. *FASEB J* 23, 1041-53 (2009), PMID 19103647.

**305.** Stell R. et al. *BMJ* 297, 616 (1988), PMID 3139236.

**306.** Babamiri K. et al. *Aesthet Surg J* 30, 74-7 (2010), PMID 20442078.

**307.** Kawada A. et al. *J Dermatol* 36, 583-6 (2009), PMID 19878390.

**308.** Powers H.J. *Am J Clin Nutr* 77, 1352-60 (2003), PMID 12791609.

**309.** Barthelemy H. et al. *J Am Acad Dermatol* 15, 1263-74 (1986), PMID 2948974.

**310.** Namazi M.R. et al. *J Am Acad Dermatol* 64, 1175-8 (2011), PMID 21571175.

**311.** Vitamin B2. National Institute of Health, Of ce of Dietary Supplements; [ods.od.nih.gov/factsheets/RiboflavinHealthProfessional](https://ods.od.nih.gov/factsheets/RiboflavinHealthProfessional). Accessed February 4, 2016.

**312.** Hustad S. et al. *Am J Hum Genet* 80, 846-55 (2007), PMID 17436239.

**313.** Yazdanpanah N. et al. *J Bone Miner Res* 23, 86-94 (2008), PMID 17725378.

**314.** Desposito D. et al. *Clin Sci (Lond)* 130, 45-56 (2016), PMID 26443866.

**315.** Ashoori M. et al. *Br J Nutr*, 1-7 (2014), PMID 24650639.

**316.** Clayton P.T. *J Inherit Metab Dis* 29, 317-26 (2006), PMID 16763894.

**317.** Ahmad I. et al. *Pak J Pharm Sci* 26, 1057-69 (2013), PMID 24035968.

**318.** Vitamin B6. National Institute of Health, Of ce of Dietary Supplements; [ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional](https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB6-HealthProfessional). Accessed February 4, 2016.

**319.** Nolan A. et al. *J Oral Pathol Med* 20, 389-91 (1991), PMID 1941656.

**320.** Vitamin B6. NCBI, Bookshelf; [ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114313](https://ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK114313). Accessed February 4, 2016.

**321.** Bendich A. et al. *Ann N Y Acad Sci* 585, 321-30 (1990), PMID 2192616.

**322.** Tanaka T. et al. *Am J Hum Genet* 84, 477-82 (2009), PMID 19303062.

**323.** Carter T.C. et al. *J Nutr* 145, 1386-93 (2015), PMID 25972531.

**324.** Erwald R. *Acta Chir Scand* 142, 30-5 (1976), PMID 1266540.

**325.** Melli M.C. et al. *G Ital Dermatol Venereol* 121, LI-LIII (1986), PMID 2944819.

**326.** Effersoe H. *Acta Derm Venereol* 34, 272-8 (1954), PMID 13196887.

**327.** Vitamin B12. National Institute of Health, Of ce of Dietary Supplements; [ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional](https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional). Accessed February 4, 2016.

**328.** Zittoun J. et al. *Semin Hematol* 36, 35-46 (1999), PMID 9930567.

**329.** Gisoni P. et al. *J Dermatolog Treat* 18, 138-46 (2007), PMID 17538801.

**330.** Ansari R. et al. *J Clin Neurol* 10, 281-8 (2014), PMID 25324876.

**331.** Briani C. et al. *Nutrients* 5, 4521-39 (2013), PMID 24248213.

**332.** Brescoll J. et al. *Am J Clin Dermatol* 16, 27-33 (2015), PMID 25559140.

**333.** Tanwar V.S. et al. *Gene* 515, 224-8 (2013), PMID 23201895.

**334.** Hazra A. et al. *Hum Mol Genet* 18, 4677-87 (2009), PMID 19744961.

**335.** Hazra A. et al. *Nat Genet* 40, 1160-2 (2008), PMID 18776911.

**336.** Jung S.H. et al. *Pharmazie* 66, 430-5 (2011), PMID 21699082.

**337.** Stucker M. et al. *Br J Dermatol* 150, 977-83 (2004), PMID 15149512.

**338.** Januchowski R. *J Attem Complement Med* 15, 387-9 (2009), PMID 19368512.

**339.** Hodges R.E. et al. *Am J Clin Nutr* 24, 432-43 (1971), PMID 5090631.

**340.** Vitamin C. National Institute of Health, Of ce of Dietary Supplements; [ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional](https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional). Accessed February 4, 2016.

**341.** Timpson N.J. et al. *Am J Clin Nutr* 92, 375-82 (2010), PMID 20519558.

**342.** Kobylecki C.J. et al. *Am J Clin Nutr* 101, 1135-43 (2015), PMID 25948669.

**343.** Wade K.H. et al. *Am J Clin Nutr* 101, 202-9 (2015), PMID 25527764.

**344.** Darr Detal. *Br J Dermatol* 127, 247-53 (1992), PMID 1390169.

**345.** Farris P.K. *Dermatol Surg* 31, 814-7; discussion 818 (2005), PMID 16029672.

**346.** Vitamin D. National Institute of Health, Of ce of Dietary Supplements; [ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional](https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional). Accessed February 4, 2016.

**347.** Holick M.F. *Am J Clin Nutr* 80, 1678S-88S (2004), PMID 15585788.

**348.** Reichrath J. *Dermatoendocrinol* 4, 241-4 (2012), PMID 23467804.

**349.** Wadhwa B. et al. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 81, 344-55 (2015), PMID 26144849.

**350.** Debinska A. et al. *Dermatitis* 26, 155-61 (2015), PMID 26172483.

**351.** Tremezaygues L et al. *Dermatoendocrinol* 3, 180-6 (2011), PMID 22110777.

**352.** Mostafa W.Z. et al. *J Adv Res* 6, 793-804 (2015), PMID 26644915.

**353.** Vitamin D. American Academy of Dermatology; [aad.org/forms/policies/uploads/PS/AAD\\_PS\\_Vitamin\\_D.pdf](https://aad.org/forms/policies/uploads/PS/AAD_PS_Vitamin_D.pdf). Accessed February 4, 2016.

**354.** Hiraki L.T. et al. *Genet Epidemiol* 37, 92-8 (2013), PMID 23135809.

**355.** Thongthai P. et al. *Endocr Pract* 21, 221-5 (2015), PMID 25370324.

**356.** Elkum N. et al. *PLoS One* 9, e113102 (2014), PMID 25405862.

**357.** Wang W. et al. *Int J Mol Epidemiol Genet* 5, 31-46 (2014), PMID 24596595.

**358.** Gordon-Thomson C. et al. *Adv Exp Med Biol* 810, 303-28 (2014), PMID 25207373.

**359.** Kammeyer A. et al. *Ageing Res Rev* 21, 16-29 (2015), PMID 25653189.

**360.** Soleymani T. et al. *Int J Dermatol* 54, 383-92 (2015), PMID 25601579.

**361.** Beharka A. et al. *Methods Enzymol* 282, 247-63 (1997), PMID 9330293.

**362.** Morrissey P.A. et al. *Proc Nutr Soc* 58, 459-68 (1999), PMID 10466191.

**363.** Vitamin E. National Institute of Health, Of ce of Dietary Supplements; [ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional](https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional). Accessed February 4, 2016.

**364.** Traber M.G. et al. *Asia Pac J Clin Nutr* 6, 63-7 (1997), PMID 24394657.

**365.** Chen L. et al. *J Am Acad Dermatol* 67, 1013-24 (2012), PMID 22406231.

**366.** Nachbar F. et al. *J Mol Med (Berl)* 73, 7-17 (1995), PMID 7633944.

**367.** Ferrucci L. et al. *Am J Hum Genet* 84, 123-33 (2009), PMID 19185284.

**368.** Burgess C. *J Drugs Dermatol* 7, s2-6 (2008), PMID 18681152.

**369.** Bailey L.B. et al. *J Nutr* 129, 779-82 (1999), PMID 10203550.

**370.** McDonald I. et al. *J Nutr Metab* 2012, 965385 (2012), PMID 22690330.

**371.** Murzaku E.C. et al. *J Am Acad Dermatol* 71, 1053.e1-1053.e16 (2014), PMID 25454037.

**372.** Fischer F. et al. *J Cosmet Dermatol* 10, 15-23 (2011), PMID 21332911.

**373.** Folate. National Institute of Health, Of ce of Dietary Supplements; [ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional](https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional). Accessed February 4, 2016.

**374.** Husemoen L.L. et al. *Int J Epidemiol* 35, 954-61 (2006), PMID 16766537.

**375.** Knott A. et al. *J Cosmet Dermatol* 7, 15-22 (2008), PMID 18254806.

**376.** Simopoulos A.P. *Exp Biol Med* (Maywood) 233, 674-88 (2008), PMID 18408140.

**377.** Simopoulos A.P. *World Rev Nutr Diet* 102, 10-21 (2011), PMID 21865815.

**378.** Wysoczanski T. et al. *Curr Med Chem* 23, 816-31 (2016), PMID 26795198.

**379.** Melnik B.C. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 8, 371-88 (2015), PMID 26203267.

**380.** Mohajeri S. et al. *Skin Therapy Lett* 19, 5-7 (2014), PMID 25188523.

**381.** Omega-3. National Institute of Health, Of ce of Dietary Supplements; [ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcidsandHealth-HealthProfessional](https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcidsandHealth-HealthProfessional). Accessed February 4, 2016.

**382.** Calder P.C. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 39, 18S-32S (2015), PMID 26177664.

**383.** Jeppesen P.B. et al. *Am J Clin Nutr* 68, 126-33 (1998), PMID 9665106.

**384.** Jung J.Y. et al. *Acta Derm Venereol* 94, 521-5 (2014), PMID 24553997.

**385.** Nicolaou A. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 88, 131-8 (2013), PMID 22521864.

**386.** Pilkington S.M. et al. *Exp Dermatol* 20, 537-43 (2011), PMID 21569104.

**387.** Pilkington S.M. et al. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 30, 112-27 (2014), PMID 24283330.

**388.** Tanaka T. et al. *PLoS Genet* 5, e1000338 (2009), PMID 19148276.

**389.** Lernaître R.N. et al. *PLoS Genet* 7, e1002193 (2011), PMID 21829377.

**390.** Roszkowska-Jakimiec W. *Acta Haematol Pol* 16, 65-71 (1985), PMID 3832743.

**391.** Declair V. *Ostomy Wound Manage* 43, 48-52, 54 (1997), PMID 9233238.