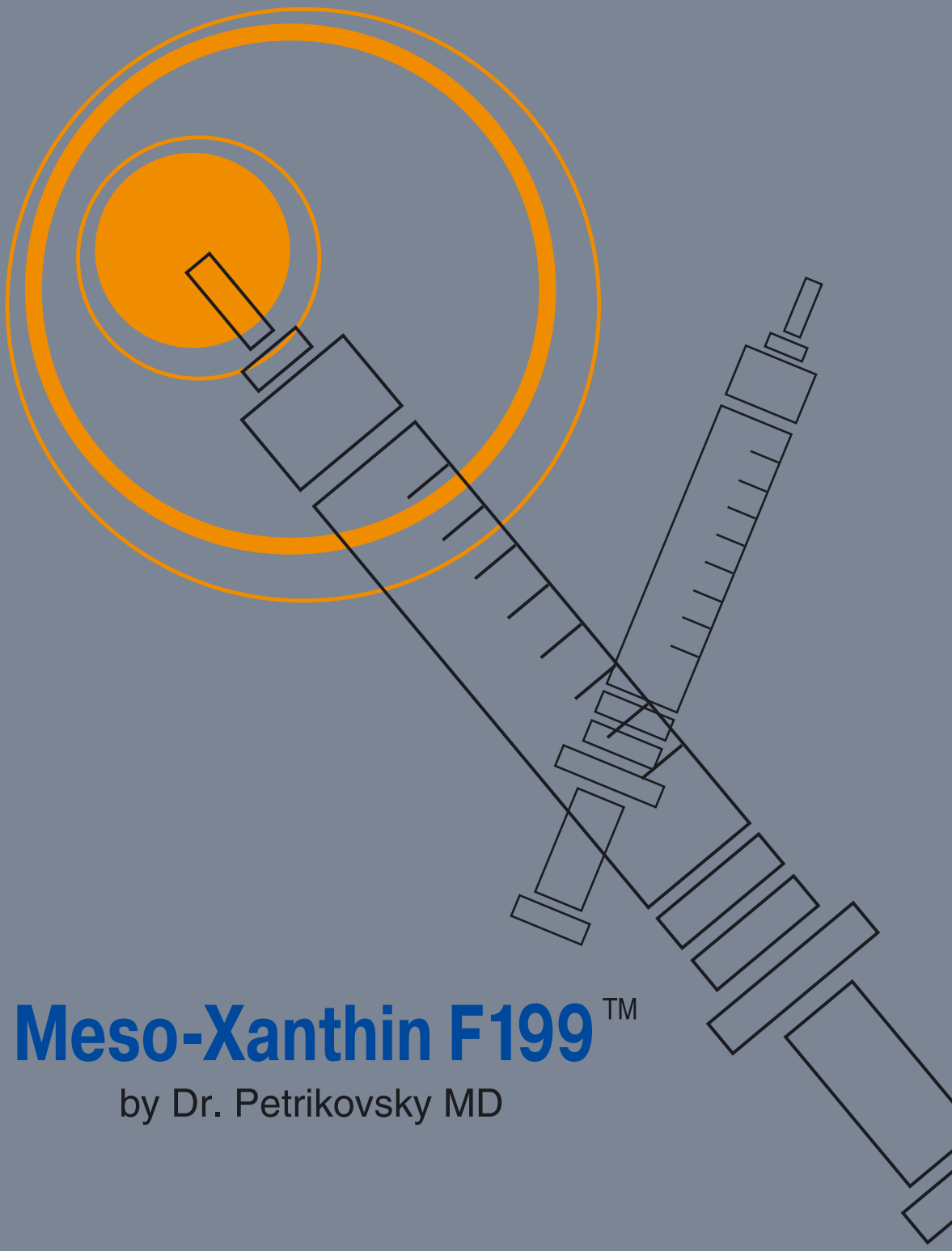


Meso-Xanthin F199™

by Dr. Petrikovsky MD

ИНЪЕКЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

Эпигенетическая anti-age терапия

Meso-Xanthin F199™

by Dr. Petrikovsky MD

Эпигенетическая anti-age терапия кожи

Эпигенетическая anti-age терапия клеток кожи

25+

Meso-Xanthin F199™ –

ИНЪЕКЦИОННЫЙ ПРЕПАРАТ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ. СИМБИОЗ КОСМЕТОЛОГИИ И ДЕРМАТОЛОГИИ.

- Интенсивная профилактика проявлений фото- и хроностарения кожи после 25 лет
- Позитивные изменения рельефа и цветности кожи, геро- и фотопротективное действие

Препарат разработан специалистами американской компании ABG LAB LLC NY USA.

Эксклюзивным направлением деятельности ABG LAB LLC является разработка и создание инновационных технологий в области *anti–age* терапии клеток кожи. Президентом компании ABG LAB LLC является доктор Элина Тестер.

Meso-Xanthin F199™
на эпигенетическом уровне стимулирует процессы, направленные на репарацию повреждений ДНК в условиях окислительного стресса и при старении, а также на обновление компонентов межклеточного матрикса.

Препарат «омолаживает» клетки кожи, повышает «качество жизни» клеток и их долговечность, обеспечивает физиологическое обновление кожи, восстанавливает антиоксидантный и иммунный потенциалы кожи.

Введение в кожу Meso-Xanthin F199™ способствует механическому растяжению и «пробуждению» фибробластов, ограничению деградации коллагена, активации продуктивных процессов, что приводит к восстановлению структуры клеточного матрикса.

Геропротективное действие Meso-Xanthin F199™ подтверждается исследованиями по селективному подавлению при его введении экспрессии прогерина.

Доктор ЭЛИНА ТЕСТЕР

Имеет степень магистра и научную PhD степень в области молекулярной биологии университета Лонг Айленд, одного из крупнейших университетов Америки. Возглавляя холдинг компаний Beilis Development, Derma Labs, Inc. и ABG LAB и сотрудничая с медицинскими университетами и научно–исследовательскими центрами по всему миру, доктор Тестер приобрела уникальный 15–летний опыт по инновационному решению проблем эстетической *anti–age* медицины.

В результате многолетней исследовательской работы, компания ABG LAB разработала оригинальные технологии для интенсивного восстановления и регенерации возрастной и фотоповрежденной кожи. Каждая из этих технологий открыла новое направление в эстетической медицине, а комплексное их применение представляет собой интенсивную анти–возрастную терапию.

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
FEDERAL SERVICE OF HEALTH CARE AND SOCIAL DEVELOPMENT CONTROL

РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
REGISTRATION CERTIFICATE
№ ФСЗ 2012/11878

от 29 марта 2012 года — Срок действия: не ограничен.

Настоящее удостоверение выдано
«ЭйБиДжи ЛАБ ЛЛК», США,
ABG LAB LLC, 55 Forest Row, Great Neck, New York 11024, USA
и подтверждает, что изделие медицинского назначения
Материал - гель для интрадермального введения Meso-Xanthin F199
производства
«Кареген Ко., Лтд.», Корея,
Caregen Co., Ltd., Caregen Bldg, Geumjeong-dong, Gunpo-si, Gyeonggido 435-862, Korea

класс потенциального риска 3 — ОКП 93 9818

соответствующее комплекту регистрационной документации

КРД №51622 от 27.12.2011

приказом Росздравнадзора от 29 марта 2012 года №1490-Пр/12

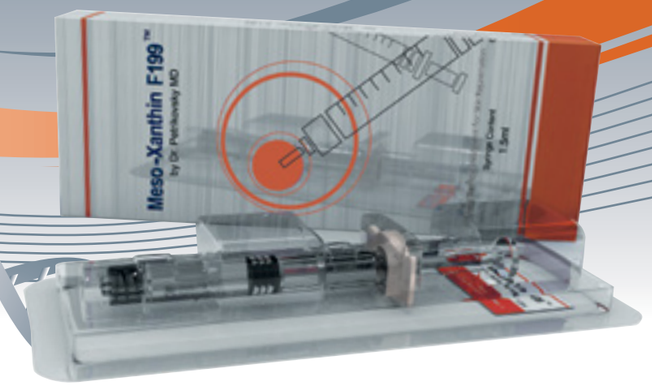
разрешено к импорту, продаже и применению на территории Российской Федерации

Врио руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития — Е.А. Тельнова

015551

Эксклюзивным дистрибьютором препаратов Meso–Xanthin F199™ в России является компания Premierpharm.

Эпигенетическая anti-age терапия клеток кожи



Meso-Xanthin F199™

Инъекционный препарат эпигенетической направленности — надежный источник эффективного решения эстетических проблем и реабилитации кожи пациентов с хроническими дерматозами.

Meso–Xanthin F199™ – стерильный апирогенный, вязкоэластичный, прозрачный гель для интрадермального введения в кожу лица. Препарат разработан специалистами компании ABG LAB LLC, NY USA.

Meso–Xanthin F199™ предназначен для anti–age терапии кожи лица после 30–35 лет.

СОСТАВ ПРЕПАРАТА:

- **Каротиноид Фукоксантин**
- **Высокомолекулярная нестабилизированная гиалуроновая кислота биоферментативного происхождения, 3000 кД, 1.56 %**
- **Факторы роста: эпидермальный, инсулиноподобный, фактор роста фибробластов**
- **Антиоксидант тиоредоксин**
- **Медьсодержащий трипептид**
- **Комплекс аминокислот**
- **Витамины А, Е, С**

ФОРМА ПОСТАВКИ

Препарат **Meso–Xanthin F199™** поставляется в стеклянном шприце с люеровским наконечником для одноразового использования. Упаковочная коробка включает одноразовый шприц, заполненный препаратом, «инструкцию по применению» и 2 стикера. Содержимое шприца в количестве 1,5 мл стерилизовано методом мембранной фильтрации.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА

Препарат прошел все испытания на бактериологическую безопасность, аллергенность, токсичность, мутагенность, что подтверждено достоверными, удовлетворяющими органы контроля испытаниями.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

В КОСМЕТОЛОГИИ:

- Профилактика и терапия «увядания» кожи
- Коррекция возрастных изменений (морщины, потеря тонуса и эластичности, гравитационный птоз I–II степени)
- Синдром обезвоженной кожи
- Подготовка кожи к пластической операции
- Реабилитация кожи в пост–операционном периоде
- Восстановление кожи после срединных и глубоких пилингов, лазерных шлифовок и других инвазивных процедур
- Комплексная терапия дисхромий

В ДЕРМАТОЛОГИИ:

- Синдром постакне
- Синдром фенотипически жирной кожи
- Синдром кожи курильщика
- Акне 1–2 стадии, вне обострения
- Розацеа (все формы)
- Розацеоподобный демодекоз
- Фотодерматиты, сопровождающиеся образованием меланогенетических пятен
- Себорейный дерматит
- Ксероз кожи

Meso–Xanthin F199™ — ПРЕПАРАТ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ.

Регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/11878 от 29.03.2012.

№	Наименование ингредиента		№	Наименование ингредиента	
1	Вода	Aqua	18	Лизин	Lysine
2	ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА	Hyaluronic Acid	19	Валин	Valine
3	ФУКОКСАНТИН (F199)	Fucoxanthin (F199)	20	Гистидин	Histidine
4	Глутамин	Glutamine	21	Лейцин	Leucine
5	Олигопептиды	Sh–Oligopeptide–1, Sh–Oligopeptide–2	22	Треонин	Threonine
6	Полипептиды	Sh–Polypeptide–1, Sh–Polypeptide–2	23	Изолейцин	Isoleucine
7	Медьсодержащий пептид	Copper Tripeptide–1	24	Фенилаланин	Phenylalanine
8	Аскорбиновая кислота	Ascorbic Acid	25	Тирозин	Tyrosine
9	Ретинол	Retinol	26	Серин	Serine
10	Токоферилацетат	Tocopheryl Acetate	27	Глутатион	Glutathione
11	Пролин	Proline	28	Аспарагин	Asparagine
12	Глицин	Glycine	29	Цитозин	Cytosine
13	Триптофан	Tryptophan	30	Таурин	Taurine
14	Гуанозин	Guanosine	31	Коэнзим А	Coenzyme A
15	Гидроксипролин	Hydroxyproline	32	Тиаминдифосфат	Thiamine Diphosphate
16	Метионин	Methionine	33	Динатрия флавин адениндинуклеотид	Disodium Flavine Adenine Dinucleotide
17	Аргинин	Arginine	34	Аденозинциклофосфат	Adenosine Cyclic Phophate

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

выполняет в коже важнейшие биологические функции:

- является основой гидратированного межклеточного матрикса – физиологической среды для миграции, пролиферации и дифференцировки клеток дермы;
- обеспечивает транспорт питательных веществ и сигнальных молекул к клеткам и выведение продуктов их жизнедеятельности;
- регулирует синтетическую активность фибробластов и внеклеточный этап синтеза коллагена;

ОЛИГОПЕПТИДЫ И ПОЛИПЕПТИДЫ

Стимулируют синтетическую активность клеток и клеточное обновление.

ВИТАМИНЫ

Витамин А: воздействует на плотность и эластичность кожи, регулируя процессы дифференцировки и кератинизации;
Витамин С: участвует в восстановлении антиоксидантного статуса кожи; осветляет гиперпигментацию; препятствует образованию сшивок коллагена; стимулирует фибробласты;
Витамин Е: воздействует на свободные радикалы, ингибируя пероксиды, предотвращая окислительное повреждение клеточных мембран, является антигипоксантом.

COPPER TRIPEPTIDE–1 (Медьсодержащий трипептид)

Повышает митотическую активность клеток и синтез собственного коллагена и гиалуроновой кислоты. Способствует восстановлению кожного покрова, активизируя процесс удаления поврежденных белков и их замещения. Ускоряет рост новых капилляров на участке повреждения.

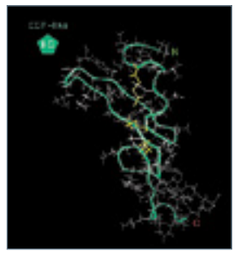
Ключевой компонент

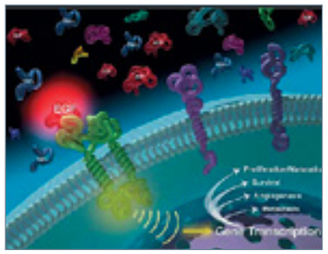
Каротиноид Фукоксантин – обладает мощным положительным эпигенетическим эффектом воздействия на пролиферацию прогениторных клеток–предшественников и их дифференцировку, на репарацию ДНК стволовых и специализированных клеток, поврежденных в условиях окислительного стресса и в процессе старения.

Каротиноид Фукоксантин $C_{40}H_{56}O_6$ получен из морских водорослей с использованием биотрансформирующей технологии для усиления эпигенетической составляющей.

Олигопептиды и полипептиды в препарате Meso-Xanthin F199™

Структура EGF



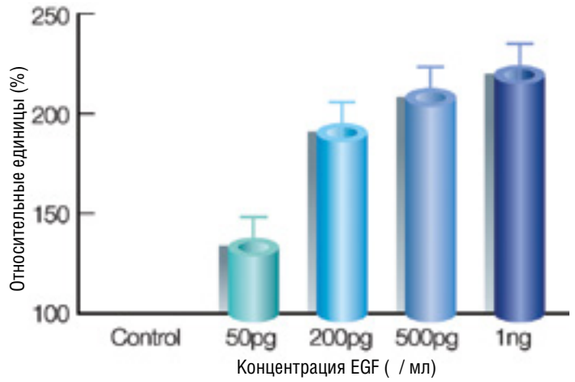


EGF (Sh-Oligopeptide-1) Эпидермальный фактор роста

Способствует пролиферации эпителиальных, эндо–телиальных клеток. Эпидермальный фактор роста является одним из самых активных «пролифераторов» среди известных полипептидных факторов роста. Замедляет хронологическое старение кожи.

Уменьшает выраженность морщин за счет активной генерации новых клеток кожи.

Увеличение числа клеток фибробластов в зависимости от концентрации EGF (через 72 часа после применения EGF на клеточной культуре)

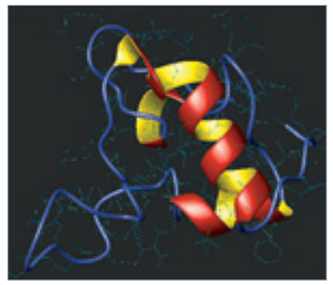


IGF (Sh-Oligopeptide-2) Инсулиноподобный фактор роста

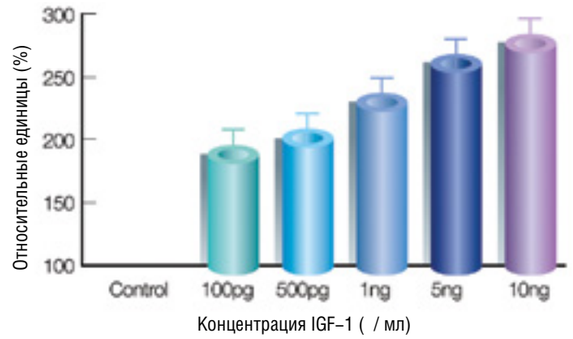
Воздействует на внутриклеточный метаболизм, стимулирует клеточное обновление. Имеет свой специфический рецептор. Способствует синтезу коллагена и эластина.

Улучшает текстуру кожи (повышает ее плотность).

Структура IGF-1

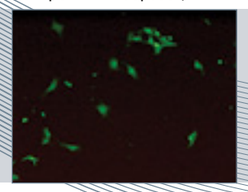


Увеличение числа клеток фибробластов в зависимости от концентрации инсулиноподобного фактора роста IGF–1 (через 72 часа после его применения на культуре фибробластов)

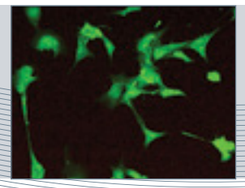


МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОК ФИБРОБЛАСТОВ ПОСЛЕ 72 ЧАСОВ ИНКУБАЦИИ С EGF

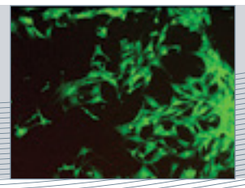
Контрольный образец



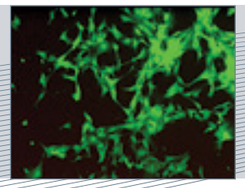
EGF 50pg/ml



EGF 200pg/ml

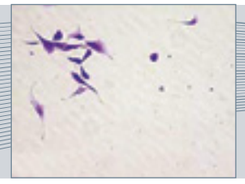


EGF 500pg/ml

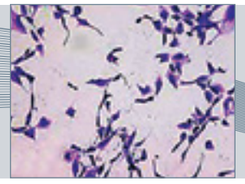


МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ФИБРОБЛАСТОВ

Контрольный образец



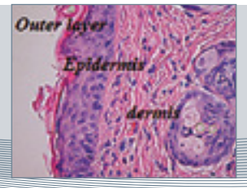
Через 72 часа после инкубации с IGF– 150pg/ml



Гистологическое исследование кожи через 5 дней после ее обра–ботки кремом, содержащим инсулиноподобный фактор роста IGF–1

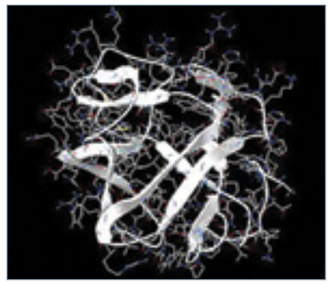
Контрольный образец

После обработки кремом с IGF–1



Эпигенетическая anti-age терапия клеток кожи

Структура bFGF

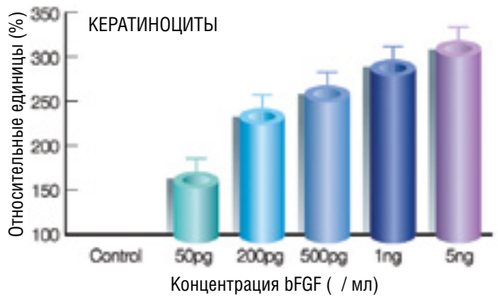


bFGF (Sh-Polypeptide-1) Фактор роста фибробластов основной

Положительно влияет на митотическую активность всех типов клеток кожи. Участвует в регуляции заживления и восстановления кожи.

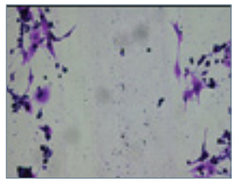
Стимулирует выработку новых волокон коллагена, эластина и фибронектина фибробластами.

Увеличение числа клеток кератиноцитов и фибробластов в зависимости от концентрации основного фактора роста фибробластов после его применения в течение 72 часов на клеточной культуре

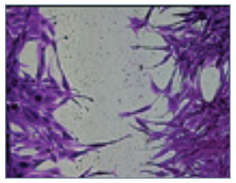


Усиление миграции клеток фибробластов под воздействием основного фактора роста фибробластов. (Электронномикроскопические изображения)

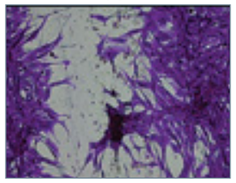
Контрольный образец



CG–bFGF 200pg/ml

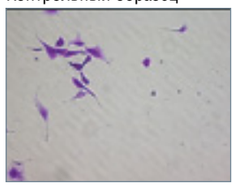


CG–bFGF 500pg/ml

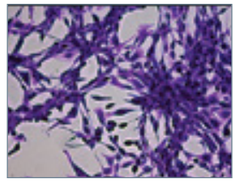


Морфологическое изменение фибробластов после инкубации с bFGF в течение 72 часов

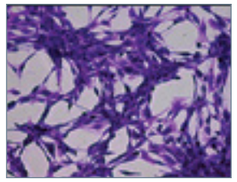
Контрольный образец



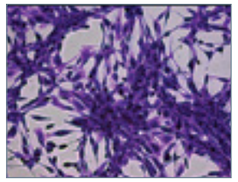
CG–bFGF 100pg/ml



CG–bFGF 500pg/ml

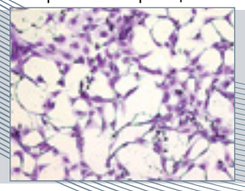


CG–bFGF 1ng/ml

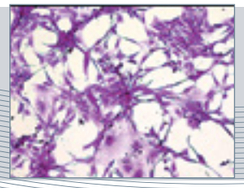


Влияние основного фактора роста фибробластов bFGF (концентрация 100pg/ml) на пролиферацию кератиноцитов и фибробластов

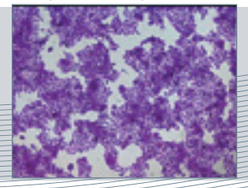
Контрольный образец



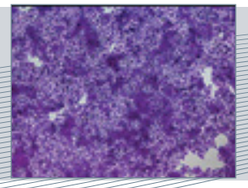
После применения bFGF



Контрольный образец



После применения bFGF



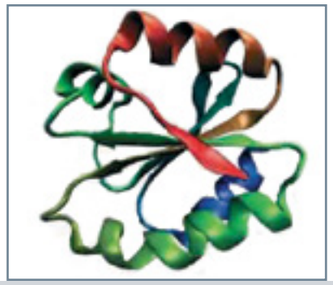
ФИБРОБЛАСТЫ КЕРАТИНОЦИТЫ

TRX (Sh-Polypeptide-2) Тиоредоксин

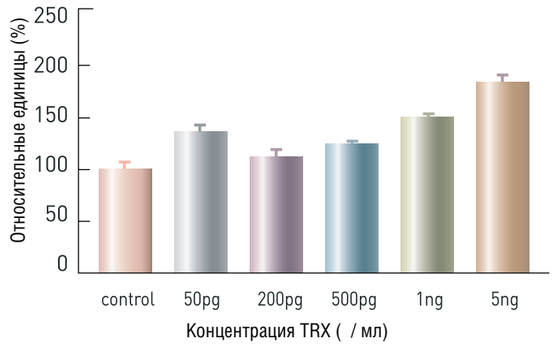
Сильнейший антиоксидант, защищает мембраны клеток от свободнорадикального стресса, регулирует апоптоз, повышает митотическую активность клеток. Моделирует выработку меланина.

Снижает выраженность морщин за счет активации регенерации новых клеток.

Структура TRX



Рост числа клеток фибробластов после применения тиоредоксина (TRX) в течение 72 часов



Эпигенетическое регулирование уровня экспрессии генов

«…Эпигенетика относится к технологиям, которые в ближайшее время перевернут нашу жизнь. Если прошлый век был веком генетики (расшифрован геном), то наше столетие – время эпигенетики…. Сегодня эпигенетика получила материальные доказательства, раскрыта природа эпигенетических сигналов...»

Б. Ванюшин, профессор МГУ, доктор биологических наук, член–корр. РАН.
Один из пионеров эпигенетики в России, автор фундаментальной работы «Материализация эпигенетики или Небольшие изменения с большими последствиями»

Эпигенетика изучает наследование функций гена, обусловленных воздействием внешней среды на экспрессию генов без нарушения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. Эпигенетика – это своего рода «над–генетика». *«Эпи» – от греческого «над», «вне»*.

Гены – это участки нуклеотидной последовательности молекулы ДНК, содержащие генетическую информацию о структуре всех белков и РНК организма, о порядке реализации этой информации в разных клетках в процессе онтогенеза и при различных функциональных состояниях.

При эпигенетическом воздействии последовательность нуклеотидов ДНК остается неизменной, но происходит выбор генов, которые будут экспрессироваться. При этом уровень экспрессии одних генов возрастает, тогда как других – снижается. Обратимые изменения активности генов, не связанные с изменением кодирующей способности ДНК, называются эпигенетическими. Многие процессы, протекающие в организме, находятся под эпигенетическим контролем. Лучшим примером эпигенетических изменений является процесс дифференцировки клеток человека.

Сегодня все большее подтверждение находит одна из наиболее дерзких и вдохновляющих эпигенетических гипотез о том, что *Homo sapiens* может подобрать ключи к механизмам управления генами и, возможно, ему станут подвластны такие физические процессы, происходящие в организме, как старение.
Генами можно управлять, целенаправленно воздействуя на их экспрессию. На этом строятся современные подходы к медицине здоровья и долголетия.

В основе эпигенетической терапии лежит регуляция уровня экспрессии генов без изменения нуклеотидной последовательности ДНК.

Экспрессия генов может регулироваться и во время транскрипции, и во время трансляции, и на стадии пострансляционных модификаций белка.

Ген, как лампочка, может пребывать в двух состояниях – включенном или выключенном. Это состояние определяется молекулярными механизмами, которые регулируют проявления (экспрессию) 30 тысяч генов в разных клетках.

Механизмы эпигенетического регулирования – это метилирование ДНК, ремоделирование хроматина, регуляция на уровне РНК (РНК–интерференция), прионизация белков и инактивация Х–хромосом.

Экспрессия генов *– это процесс, в ходе которого наследственная информация от гена (сегмента последовательности нуклеотидов ДНК) преобразуется в функциональный продукт – РНК или белок.*

Основные механизмы подавления экспрессии генов – метилирование ДНК, компактизация хроматина, деацетилирование гистонов. В свою очередь, процессы деметилирования ДНК, декомпактизации хроматина или ацетилирования гистонов приводят к активации генов.

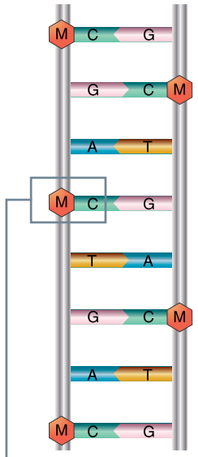
МЕТИЛИРОВАНИЕ ДНК

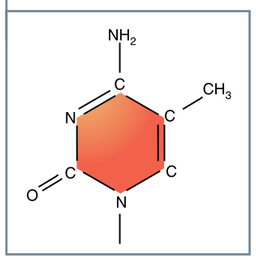
ДНК метилирование – наиболее изученный механизм реализации эпигенетического кода и регуляции уровня экспрессии генов.

Процесс ДНК метилирования катализируется ферментом ДНК метилтрансферазой, который способствует переносу метильной группы (CH3) на цитозин, стоящий перед гуанином в нуклеотидной последовательности.

У человека метилирование осуществляется с помощью ферментов DNMT1, DNMT3a, DNMT3b. Предполагается, что DNMT3a и DNMT3b – *de novo* метилтрансферазы, функционирующие на ранних стадиях развития в процессе эмбриогенеза, когда происходит формирование паттерна метилирования конкретных генов. Паттерн (профиль метилирования) затем сохраняется в ряду клеточных поколений.

Метилтрансфераза DNMT1 поддерживает профиль метилирования ДНК на более поздних стадиях развития организма в митотически размножающихся клетках. Фермент DNMT1 отвечает за присоединение метильной группы на комплементарной цепи при репликации ДНК. Поддерживающее метилирование вновь синтезированной цепи ДНК осуществляется в тех же сайтах, где в исходной цепи содержались метилированные CpG (цитозин–гуанин) динуклеотиды. В первые минуты после репликации профиль метилирования дочерней нити ДНК воссоздается по образцу материнской и дочерней клетке передается эпигенетическая информация. Поддерживающее метилирование активизируется при каждом клеточном делении. Профиль метилирования, влияющий на функциональное состояние гена, передается в ряду клеточных поколений. Несмотря на то, что метилирование является наследуемой модификацией, этот процесс оказывается обратимым под воздействием деметилирующих агентов или ферментов.
Как правило, неактивный ген соединен с метильной группой. Когда в результате химических реакций метильная группа отделяется от гена, то происходит деметилирование и активизация гена. Установлено, что даже незначительные изменения в степени метилирования ДНК могут существенно изменять уровень экспрессии генов.





На ДНК в определенных местах в буквальном смысле надстраиваются группы атомов – ***метильные группы*** *CH3.*

ДНК метилтрансфераза «метит» специфические последовательности ДНК, что привлекает к району промотора белки, способствующие подавлению транскрипции. В частности, белок MeCP2, который содержит домен, репрессирующий транскрипцию.

Метильные группы ***могут заставить гены «замолчать»****. Этим обусловлено разнообразие клеток организма при одной и той же ДНК. По сути, клетки отличаются друг от друга тем, что в клетках одного типа «молчат» одни гены, а в других – другие. «Говорят» только те гены, продукты которых необходимы в настоящий момент. Так происходит в течение всей жизни. Каждый раз во время своего деления новые клетки, расходясь, забирают вместе со своей «порцией» ДНК также сопутствующий ей, специфический для каждого клеточного типа, эпигенетический фактор.*

КОМПАКТИЗАЦИЯ-ДЕКОМПАКТИЗАЦИЯ ХРОМАТИНА

Другим эпигенетическим механизмом изменения активации генов является **компактизация–декомпактизация хроматина.**

В последние годы стало ясно, что механизм компактизации–декомпактизации хроматина напрямую связан с репрессией – дерепрессией локализованных в нем генов. Доказано, что формирование «закрытой структуры» хроматина приводит к инактивации гена.

Хроматин – это вещество хромосом – комплекс ДНК, РНК, белков. Хроматин находится внутри ядра клеток человека. В составе хроматина происходит реализация генетической информации, а также репликация и репарация ДНК. Основную массу хроматина составляют белки гистоны.

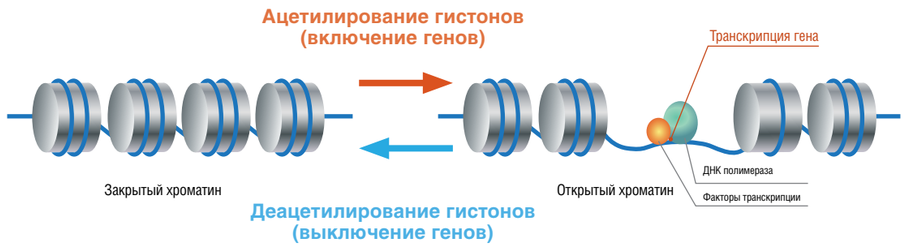
Гистоны – относительно небольшие белки с очень большой долей положительно заряженных аминокислот (лизина и аргинина); положительный заряд помогает гистонам крепко связываться с ДНК, которая заряжена отрицательно.

Гистоны необходимы для сборки и упаковки нитей ДНК в хромосоме. Гистоны формируют дискообразную белковую структуру, вокруг каждой из которых спирали ДНК делают два оборота. Гистоны образуют скелет, на который плотно навивается молекула ДНК. От плотности расположения гистонов в активно экспрессирующихся участках генома зависит интенсивность экспрессии генов.

Структура хроматина влияет на транскрипцию генов

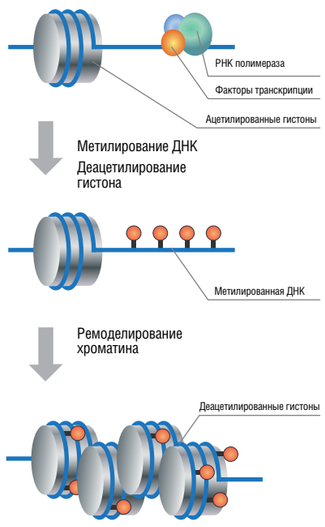
Плотность упаковки хроматина во многом определяется модификациями гистонов – ацетилированием/деацетилированием, фосфорилированием. Эти химические модификации изменяют силу взаимодействия между ДНК и гистонами, влияя на доступность нуклеотидных последовательностей для факторов транскрипции и изменяя скорость транскрипции.

Степень ацетилирования гистонов определяется активностью ферментов гистонацетилтрансферазы (NAT) и деацетилазы (NDAC). Известно что ацетилированные гистоны признак транскрипционно активного хроматина. Гистоны целенаправленно модифицируют на тех промоторах, которые требуется активировать.



Деацетилирование гистонов является важным компонентом механизма репрессии. Оно ремоделирует структуру хроматина, повышая степень его компактизации, что приводит к репрессии транскрипции.

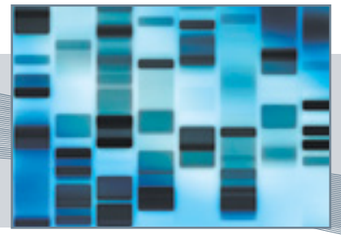
*«Включение» гена происходит за счет **ацетилирования гистонов**. Ацетилирование гистонов снимает репрессию. Сниженное сродство ацетилированных гистонов с ДНК приводит к разрыхлению структуры хроматина и к увеличению транскрипционной активности генов.*



Метилирование ДНК и модификация гистонов совместно определяют особенности упаковки хроматина, от которой зависит, какие гены «включаются» или «выключаются».
Сегодня уже известно, что «выключение» генов осуществляется при помощи метилирования ДНК (прикрепления к цитозиновым основаниям ДНК метильной группы CH3).
А «включение» происходит за счет ацетилирования гистонов (белков в составе хроматина, необходимых для сборки и упаковки ДНК).

Эпигенетические метки, такие как метилирование, модификации гистонов сохраняются при клеточном делении и передаются дочерним клеткам.
У клеток есть память.

В результате химических модификаций ДНК или белков–гистонов изменяется активность генов. Для сканирования наследственной информации, специфическим ферментам необходим доступ к соответствующему фрагменту ДНК. Он возможен лишь в случае неплотного контакта ДНК и гистонов. Ослабление связи между ними обеспечивается химической модификацией их концевых участков – «хвостов». Без нее ДНК остается плотно упакованной и ген не активируется.



Экспериментальные результаты

Изменение уровня экспрессии генов ДНК фибробластов в ответ на введение фукоксантина в культуральную клеточную среду.

Биочипы активностей 20000 генов ДНК фибробластов до и после их инкубации в среду, содержащую фукоксантин, были представлены лабораторией «BioInnovation Laboratories, Inc», США. Фибробласты получены по стандартной технологии с использованием биопсии кожи в заушной области, (возраст пациентки 35 лет).
В таблице приведены активности экспрессии 30 генов ДНК, наиболее характерных для фибробластов дермы.

№	Наименование гена	A. Уровень экспрессии до применения фукоксантина	B. Уровень экспрессии после применения фукоксантина	B/A	Функции ассоциированных белков
1	GADD45a	11275	22084	**1,96**	Высокоуровневые регуляторы, отвечающие за репарацию ДНК, поддержание пула стволовых клеток и геномной стабильности
2	GADD45b	441	276	0,62	
3	GADD45g	8418	8587	1,02	
4	PCNA	19291	23721	**1,23**	В комплексе с GADD45 участвует в репарации ДНК
5	DNMT1	1757	2515	**1,43**	Поддерживающее метилирование ДНК
6	DNMT 3a	116	83	0,71	Метилирование ДНК de novo
7	DNMT 3b	341	281	0,82	Метилирование ДНК de novo
8	SUV39H1	81	61	0,75	Метилирование гистона H3
8	HDAC1	2524	2651	1,05	Деацетилирование гистона
9	HDAC2	15626	16401	1,05	Деацетилирование гистона
10	HDAC4	1400	1074	0,77	Деацетилирование гистона
11	HDAC11	175	83	0,47	Деацетилирование гистона
12	NAT1	8468	12988	**1,53**	Ацетилирование гистона
13	NAT9	25659	33475	**1,27**	Ацетилирование гистона
14	NAT13	1300	2187	**1,68**	Ацетилирование гистона
15	FGF2	26305	33432	**1,27**	Фактор роста фибробластов (основной). Положительно влияет на митотическую активность всех типов клеток кожи. Стимулирует выработку новых волокон коллагена, эластина
16	EGF	86	40	0,46	Эпидермальный фактор роста. Способствует пролиферации эпителиальных, эндотелиальных клеток
17	FGF7	1542	1372	0,89	Фактор роста кератиноцитов. Стимулирует пролиферацию и дифференцировку эпителиальных клеток
18	IGF1R	2128	2407	1,13	Инсулиноподобный фактор роста. Воздействует на внутриклеточный метаболизм, стимулирует клеточное обновление.
19	VEGFA	1408	2394	1,70	Васкулярный эндотелиальный фактор роста. Стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток. Играет важную роль в регуляции ангиогенеза
20	VEGFB	32741	40536	1,24	Та же функция
21	VEGFC	20345	27158	1,33	Та же функция
22	COL1A1	24725	29391	1,19	Синтез коллагена, тип 1
23	COL3A1	4509	7233	1,60	Синтез коллагена, тип 3
24	COL4A2	7903	9358	1,18	Синтез коллагена, тип 4
25	HAS2	13477	14613	1,08	Синтез гиалуроновой кислоты
26	HAS3	123	159	1,29	Синтез гиалуроновой кислоты
27	MC1R	66	37	0,56	Выработка пигмента клетками кожи
28	NOS3	37096	45908	1,24	Кодируемая геном NOS3 эндотелиальная синтаза оксида азота участвует в синтезе NO эндотелием и в регуляции сосудистого тонуса
29	GSS	2040	2607	1,28	Белок глутатион синтаза, кодируемый геном GSS, входит в систему антиоксидантной защиты
30	SOD3	23237	29249	1,26	Белок супероксиддисмутаза, кодируемый геном SOD3, играет важнейшую роль в антиоксидантной защите практически всех клеток

Результаты анализа активностей экспрессии генов ДНК, приведенных в таблице 2, позволяют утверждать:

1 Фукоксантин инициирует процессы репарации ДНК. Свидетельством служит значительное (в 1,96 раза) увеличение уровня экспрессии гена GADD45a.

Известно, что GADD45a – ген репарации ДНК. Кодируемый геном GADD45a ядерный белок, участвует в поддержании геномной стабильности, репарации ДНК и супрессии клеточного роста.

Свою репарационную деятельность GADD45a осуществляет в комплексе со многими важными белками. Известно, что GADD45a образует комплекс с белком PCNA, который является компонентом мультикомплекса циклинов и составной частью комплекса ДНК–полимеразы. ДНК–полимеразы осуществляют синтез дочерних нитей ДНК при репликации, застраивают поврежденные участки ДНК в ходе репарации. При повреждении ДНК происходит переход PCNA с участка репликации ДНК к сайтам повреждения ДНК. GADD45a в комплексе GADD45a – PCNA вовлекается в репаративные процессы */ Xiong Y., Hannon G.J., Zhang H., Casso D., Kobayashi R., Beach D. // Nature. 1993. V. 366. P. 701–704/.*

Полагают, что клетки в ответ на повреждение ДНК задерживаются в G1и в G2 фазах клеточного цикла для того, чтобы провести репарацию до начала синтеза ДНК или входа его в митоз. В работе */Ageing Res Rev. 2012 Jan;11(1):51–66. doi: 10.1016/j.arr.2011.09.003. Epub 2011 Oct 5/* для доказательства вовлечения GADD45 в процесс эксцизионной репарации *in vivo* были получены лизаты из клеток, в которых экспрессия гена GADD45 была подавлена. Подавление экспрессии GADD45 ингибировало репарационный синтез, индуцированный ультрафиолетом, и, наоборот, стимулирование экспрессии GADD45 повышало репарирование ДНК.

GADD45a взаимодействует также с эндонуклеазой XPG при репарации межцепочечных сшивок ДНК. XPG–эндонуклеаза играет основную роль в процессе эксцизионной репарации нуклеотидов, удаляя поврежденные азотистые основания и восстанавливая исходную структуру модифицированных оснований ДНК, *(Lindahl T., Karran P., Wood R.D. // Curr. Opin. Genet. & Develop. 1997. V. 7. P. 158–169)*.

GADD45a обладает еще одной особенностью. Он участвует в активном деметилировании ДНК. Обеспечивая репарацию ДНК, GADD45a стирает метки метилирования и ослабляет эпигенетическое молчание генов. Показано, что избыточная экспрессия GADD45a приводит к глобальному деметилированию ДНК. В свою очередь, нокдаун GADD45a подавляет экспрессию гена и ведет к гиперметилированию ДНК, */Nature 445 № 7128, 671 – 675, Febr.2007)/*.

2 Фукоксантин инициирует активацию процессов пролиферации стволовых и прогениторных клеток-предшественников. В пользу этого говорят данные изменения уровня экспрессии DNMT1 в 1,4 раза. Известно, что DNMT1 поддерживает метилирование ДНК при репликации и в точности копирует эпигенетические метки метилирования с материнской нити ДНК на дочернюю. Увеличение уровня экспрессии DNMT1 может быть результатом увеличения количества клеток.
В свою очередь, данные увеличения экспрессии FGF2 – гена фактора роста фибробластов на 27% и снижения экспрессии фактора роста эпидермального и фактора роста кератиноцитов говорят о преимущественной дифференцировке прогениторных клеток в фибробласты и сохранении эпигенетического характера дифференцированных фибробластов.

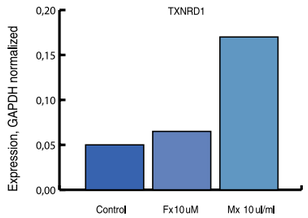
3 Фукоксантин инициирует процессы ацетилирования гистонов в хроматине. Результатом является активация экспрессии генов, направленная на репарацию ДНК, на синтез коллагена, гиалуроновой кислоты, на снижение выработки пигмента, на усиление антиоксидантной защиты клеток.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРЕПАРАТА Meso-Xanthin F199™,

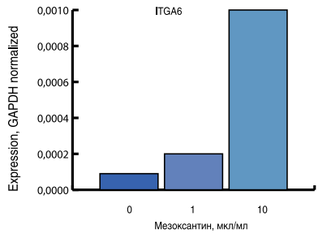
выполненные на клеточной культуре фибробластов в НИИ физико-химической биологии им. А.Н.Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Белки семейства GADD45 играют ключевую роль в процессах репарации ДНК.

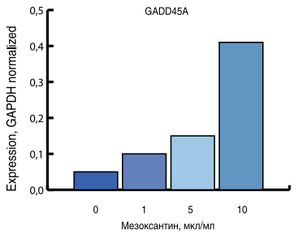
Meso–Xathin F199™ способен, во–первых, активировать экспрессию гена GADD45A, а значит, играет определенную роль в защите ДНК клетки от повреждения и, во–вторых, участвует в эпигенетической активации регуляторных генов, усиливающих экспрессию интегринов и генов других белков, существенных для функциональной активности фибробластов.



Индукция экспрессии гена тиоредоксин редуктазы I при действии мезоксантина (Mx) и фукоксантина (Fx).



Экспрессия гена ITGA6 в культуре фибробластов кожи человека, инкубированных в присутствии различных количеств препарата Meso-Xanthin F199™.

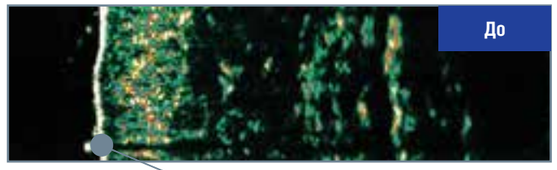


Экспрессия гена GADD45A в культуре фибробластов кожи человека, инкубированных в присутствии различных количеств препарата Meso-Xanthin F199™.

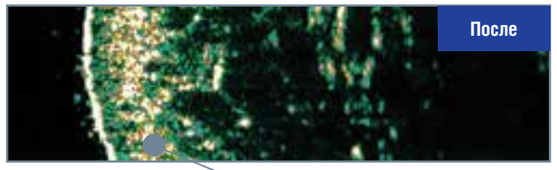
1. Мезоксантин и фукоксантин стимулируют экспрессию многих генов, кодирующих структурные и регуляторные белки межклеточного матрикса кожи
2. Мезоксантин и фукоксантин стимулируют экспрессию генов, кодирующих белки защитных и репаративных систем в клетках кожи

РЕЗУЛЬТАТЫ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАНИРОВАНИЯ КОЖИ

Изменение эхогенности участков кожи до и через 3 недели после введения Meso-Xanthin F199™ (3 инъекции с интервалом в 7 дней)



эпидермис



субэпидермальная область

ВЫВОДЫ:

ИНТРАДЕРМАЛЬНЫЕ ИНЪЕКЦИИ ПРЕПАРАТА Meso-Xanthin F199™:

- Позволяют проводить эффективную коррекцию и профилактику инволюционных изменений кожи
- Положительно влияют на уровень себопродукции и течение воспалительного процесса в коже
- Повышают геропротекторную защиту кожи
- Обеспечивают надежную фотопротекцию кожи в условиях повышенной УФ инсоляции

Premierpharm

ООО «Премьер Фарм»

123317, Москва, ул. Тестовская, д.10, ММДЦ «Москва-Сити», БЦ «Северная Башня», 1 подъезд
+7 (495) 795-07-11 | info@premier-pharm.ru | **www.premier-pharm.ru**

Разработчик ABG LAB LLC. Great Neck, NY USA