

Огляд

Нові аспекти застосування ресвератролу: огляд властивостей для лікування очних хвороб

Dominique Delmas ^{1,2,3,*}, Clarisse Cornebise ^{1,2}, Flavie Courtaut ^{1,2}, Jianbo Xiao ^{4,5,6} та Virginie Aires ^{1,2}

¹ Університет Бургундія Франш-Конте, F-21000 Діжон, Франція;

clarisse.cornebise@gmail.com (C.C.); flavie.courtaut@gmail.com (F.C.); virginie.aires02@u-bourgogne.fr (V.A.)

² Дослідницький центр INSERM Research Center U1231, Відділ дослідження раку та адаптивної імунної відповіді, Дослідницька група біоактивних молекул та здоров'я, F-21000 Діжон, Франція

³ Антираковий центр Джорджа Франсуа Леклерка, F-21000 Діжон, Франція

⁴ Група з питань харчування та броматології, Відділення аналітичної хімії та дієтології, Факультет дієтології та технології, Університет Віго-Оренсе, E-32004 Оренсе, Іспанія; jianboxiao@yahoo.com

⁵ Коледж дієтології та технології, Океанський університет Гуандуна, Чженьцзян 524088, Китай

⁶ Міжнародний дослідницький центр з питань харчування та безпеки харчових продуктів, Університет Цзянсу, Чженьцзян 212013, Китай

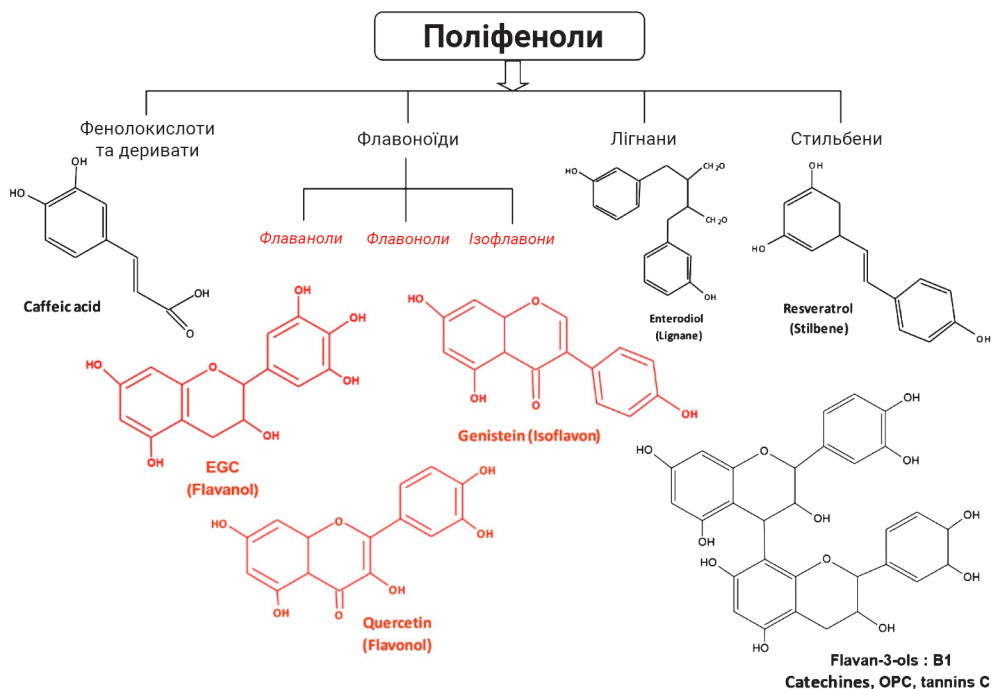
Резюме: Сьогодні очні хвороби є найбільшою проблемою здоров'я суспільства, оскільки їх кількість постійно зростає через старіння населення та екзогенні фактори, пов'язані з нашим способом життя. Відтак з'явилося багато методів лікування, включаючи хірургічні фармакологічні підходи, а особливу увагу приділяють питанню профілактики, в якому переважну роль відіграє харчування. Останнім часом у фокусі уваги перебувають потенційні антиоксиданти, такі як ресвератрол, як перспективні засоби проти різних очних хвороб. У цьому огляді ми зосередимося на механізмах дії ресвератролу проти очних хвороб, зокрема вікової макулярної дегенерації, глаукоми, катаракти, діабетичної ретинопатії та вітреоретинопатії. Ми проаналізуємо властивості ресвератролу по відношенню до різних етапів кожного захворювання на різних рівнях, таких як передача сигналів на рівні клітин та молекул, а також його фізіологічних ефектах. Ми продемонструємо та обговоримо зв'язок з активними формами кисню, регуляцію запального процесу та можливість попередити очні хвороби завдяки потенційній епігенетичній дії шляхом активації сіртуїну-1. Зрештою, одночасно з'являються різні нові форми доставки ресвератролу, а деякі клінічні дослідження піднімають питання стосовно майбутнього ресвератролу як потенційного засобу для попередження або лікування очних хвороб. Для отримання більшого розуміння потенційної корисної дії ресвератролу необхідні подальші доклінічні дослідження.

Ключові слова: ресвератрол; поліфеноли; нутрицевтичний; очні хвороби; очі; ВМД; ангіогенез; діабетична ретинопатія; катаракта.

1. Вступ

У світі налічується близько 285 млн людей різного віку, які мають порушення зору, з яких 39 млн сліпі [1]. Основними причинами сліпоти та погіршення зору є захворювання очей, пов'язані з віком, такі як вікова макулярна дегенерація (ВМД), катаракта, діабетична ретинопатія (ДР) та глаукома. Ймовірно, молекулярні механізми задіяні на багатьох етапах, таких як ранній оксидативний стрес, запальний процес та часто надмірний ангіогенез. Погіршення зору є глобальною проблемою, пов'язаною зі станом здоров'я, частково спричиненою старінням населення світу, тому пошук стратегій для попередження та лікування очних хвороб є дуже важливим. Серед усіх мікрокомпонентів харчування, які можуть використовуватися для попередження та лікування очних хвороб, перспективними можуть бути поліфеноли (Мал. 1). Справді, різні дослідження продемонстрували, що поліфеноли можуть захистити від численних захворювань (напр., судинних захворювань, різних видів злоякісних пухлин та запальних порушень) [2–4]. Ці фітомолекули мають клітинні мішені, подібні до тих, які містять нові лікарські засоби, розроблені фармацевтичними компаніями. Крім того, наразі відомо більше 1600 патентів, пов'язаних із застосуванням флавоноїдів, та 3000 патентів, що стосуються поліфенолів.

Їх плейотропні фармацевтичні властивості затребувані при лікуванні таких захворювань, як злоякісні пухлини, запальний артрит, очні хвороби та багато інших. Одним з найвідоміших є поліфенол ресвератрол, який являє собою транс-3,4',5'-тригідроксистерилбен (транс-РСВ) (Мал. 1) та є дуже цікавим з точки зору попередження цих патологій. Ресвератрол (РСВ) продемонстрував численні переваги для здоров'я та дію на різних рівнях, таких як передача сигналу у клітинах, метаболічні шляхи, апоптоз та експресія генів для попередження чи лікування коронарного ушкодження серця, злоякісних пухлин та дегенеративних захворювань у дослідженнях в умовах *in vitro* та *in vivo* [5–8]. Завдяки цілому ряду біологічних властивостей, РСВ сприяє лікуванню основних молекулярних подій очних патологій за рахунок своєї антиоксидантної дії, а також протизапальних та антиангіогенних властивостей. У цьому огляді ми зосередимо увагу лише на РСВ, з яким працюємо більше 20 років для вивчення його біологічних властивостей, тому, що це один з небагатьох поліфенолів, щодо яких проводилося багато надійних досліджень молекулярних механізмів при кількох очних патологіях та кілька клінічних досліджень. Відтак, в цьому огляді ми сконцентруємося на існуючих знаннях про механізм дії РСВ при кількох основних очних захворюваннях, таких як ВМД, глаукома, катаракта та ДР. Ми опишемо дію РСВ на клітинному та молекулярному рівнях, а також потенційну епігенетичну дію для попередження очних хвороб. Крім того, було проведено ряд клінічних досліджень для вивчення ефективності РСВ у деяких випадках ВМД. На завершення ми обговоримо можливості застосування РСВ та його нових лікарських форм у поєднанні з іншими терапевтичними засобами.

**Мал. 1.**

Хімічні структури поліфенолів. Поліфеноли, присутні в рослинах, можна поділити на чотири класи: фенольні кислоти, такі як кофеїнова кислота, флавоноїди, включаючи кверцетин та геністеїн, лігнани та стильбени, до яких належить ресвератрол.

2. Походження ресвератролу

PCB є вторинним метаболітом, що утворюється у невеликої кількості рослин. Вперше його виділили у 1940 р. з кореню чемериці *Veratrum grandiflorum*, поширеної рослини євразійських степів [9]. Корінь слова “resveratrol” – це поєднання латинського префікса Res, що означає “який походить з”, veratr, з рослини “Veratrum”, та суфікса ol, що вказує на вміст хімічних груп алкоголю. Повідомляється, що рослина *Veratrum grandiflorum* синтезує PCB та його аналоги. Цікаво зазначити, що порошок з кореню Чемериці білої (*Veratrum album*) давно використовували у середніх висотах Північної Європи, Азії та Японії для лікування ревматизму та нервових розладів. Однак Чемериця біла (*Veratrum album*) містить потенційно токсичні алкалоїди: протOVERATРИНИ А та В. Попередником PCB є фенілананін, а ключовим клітинним ферментом – стильбен синтаза, яка ініціює шляхи синтезу PCB замість флавоноїдів за допомогою хальконсинтази [10]. Тому PCB можна класифікувати або як стильбен, або як поліфенол (Мал. 1).

По-перше, значну кількість виявляють у листі при пошкодженні рослини хімічними речовинами [11]; по-друге, корінь та кореневища відносно багаті на PCB і тому використовувалися у якості неочищеного лікарського засобу (сировини) для лікування гіпертензії на Сході (Таблиця 1) [12]. Одним з найбагатших джерел PCB є Рейнутрія японська (*Japanese knotweed (barbau japonaise) Polygonum cuspidatum*, екстракт кореня. Ці корені відіграють важливу роль у натуральній медицині давнього Китаю та Японії [13,14]. PCB міститься у багатьох деревах, включаючи евкаліпт [15,16], канадську сосну [17] та тропічні дерева, такі як баугінія (*Bauhinia racemose*) [18]. PCB міститься також у невеликій кількості

квіткових рослин; лише два види морозника, *Veratrum grandiflorum* та *Veratrum formosanum*, можуть синтезувати цю речовину. PCB також міститься у бобах рослини *Pterolobium hexapetalum* [19]. Сім'ядолі такі, як арахіс *Arachis hypogaea*, синтезують ряд стильбенів — фітоалексини, вміщуючи PCB у концентраціях, що значно підвищуються у відповідь на інфекцію, пошкодження та ультрафіолетове (УФ) випромінювання [20–24].

Важливість PCB у ботаніці полягає у його здатності пригнічувати ріст грибкових інфекцій, властивість, завдяки якій його було включено до класу рослинних антибіотиків: фітоалексинів. Завдяки його дії у якості фітоалексину та його ролі маркера інфекції щодо різних патогенів, цікавість до PCB стосується головним чином виноградної лози (*Vitaceae*). Перші відомості про структуру та вміст PCB у винограді та збільшення його вмісту при інфікуванні грибок, таким як сіра гниль (*Botrytis cinerea*) [25–27], продемонстрували, що цей гідроксі-стильбен може існувати у двох формах: *транс*-PCB, найбільш органічній формі, що активно блокує розвиток *Botrytis cinerea*, та *цис*-PCB, що утворюється під дією світла з *транс*-форми. Більшість сортів винограду містять різні кількості цієї натуральної фунгіцидної молекули, при цьому в 1 грамі шкірки винограду міститься приблизно 50–100 мкг PCB. Під час мацерації, яка відбувається у процесі виробництва червоного вина, PCB розчиняється у гідроалкогольному середовищі і міститься у великій кількості у червоному вині, напр. до 20 мг/л [28]. Крім того, PCB можна перетворити у вініферин за допомогою вакуолярної пероксидази [27,29]. Біосинтез птеростильбену та глікозидів PCB (включаючи піцеїд та PCB-3-O-β-D-глікозид) пояснюється активністю метилтрансферази та глікозилтрансферази [30–32].

Таблиця 1. Концентрації *транс*-ресвератролу у окремих харчових

Джерела	<i>Транс</i> -РСВ (мкг/г)	Посилання
Хміль	0,5	[33]
Арахіс	5,1	[34]
Арахісове масло	0,3	[34]
Виноградна шкірка	27,5	[35]
Коджо-Кон	523	[34]
Лохина	0,03	[36]

Подібно до багатьох інших рослинних поліфенолів, РСВ вважають профілактичним мікрокомпонентом їжі, таким як флавоноїди та епікатехіни зеленого чаю чи какао [37]. Фактично, РСВ не викликав особливого інтересу до 1992 р., коли було висунуто припущення щодо кардіопротекторних властивостей червоного вина, а з 1997 р. цікавість до РСВ зростає після публікації командою Pezzuto матеріалів семінару, в яких повідомлялося про здатність РСВ гальмувати карциногенез на різних стадіях [38]. З того часу кількість наукових робіт та згадок зростає в геометричній прогресії, завдяки плейотропній дії РСВ на різні захворювання (Мал. 2). Встановлено, що основні властивості РСВ пов'язані з його антиоксидантною дією, протизапальними властивостями та здатністю модулювати різні мішені при багатьох патологіях (Мал. 2), таких як:

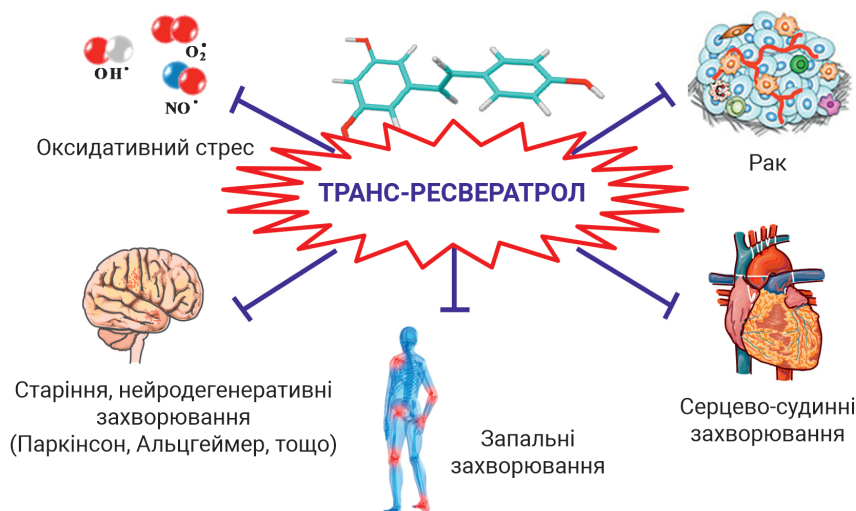
(1) Коронарні хвороби серця, за рахунок нейтралізації активних форм кисню (АФК, англ. ROS) [39–41], попередження окислення ліпопротеїнів низької щільності

(ЛПНЩ, англ. LDL) [42–44], зменшення утворення пінистих клітин та прозапальних молекул [45,46], а також зниження агрегації тромбоцитів [47–49].

(2) Злоякісні пухлини, за рахунок здатності гальмувати карциногенез на різних стадіях (початок, активація та прогресування пухлини) у моделях раку шкіри в умовах *in vivo* [38]. Підтверджено, що системний прийом РСВ здатен гальмувати появу та ріст пухлин у багатьох різних моделях раку у гризунів завдяки різним механізмам дії, включаючи зупинку клітинного циклу, індукцію апоптозу та пригнічення ангиогенезу (див. огляд [7, 50]).

(3) Запальні захворювання, при яких РСВ може змінювати адаптивну та вроджену імунну відповідь і таким чином зменшувати утворення різних прозапальних цитокінів у відповідь на широкий діапазон екзогенних стимулів [2,6].

(4) Дегенеративні захворювання, пов'язані з віком, за рахунок здатності активувати важливий агент, сіртуїн-1 (Sirt-1), експресія якого пригнічується у багатьох органах з віком [51,52].

**Мал. 2.**

Плейотропна дія РСВ. 3,4',5-тригідроксістильбен здатен попередити коронарні хвороби серця, запальні патології, оксидативний стрес при старінні, нейродегенеративні захворювання, а також злоякісні пухлини.

Тому завдяки цим властивостям поліфенол може бути частиною хіміопротекторної або хіміотерапевтичної стратегії для запобігання або лікування очних хвороб, таких як вікова макулярна дегенерація (ВМД), катаракта,

дегенерація сітківки, неврит зорового нерву, глаукома та ретинобластома, завдяки як загальним механізмам, так і специфічній дії при кожній окремій очній хворобі.

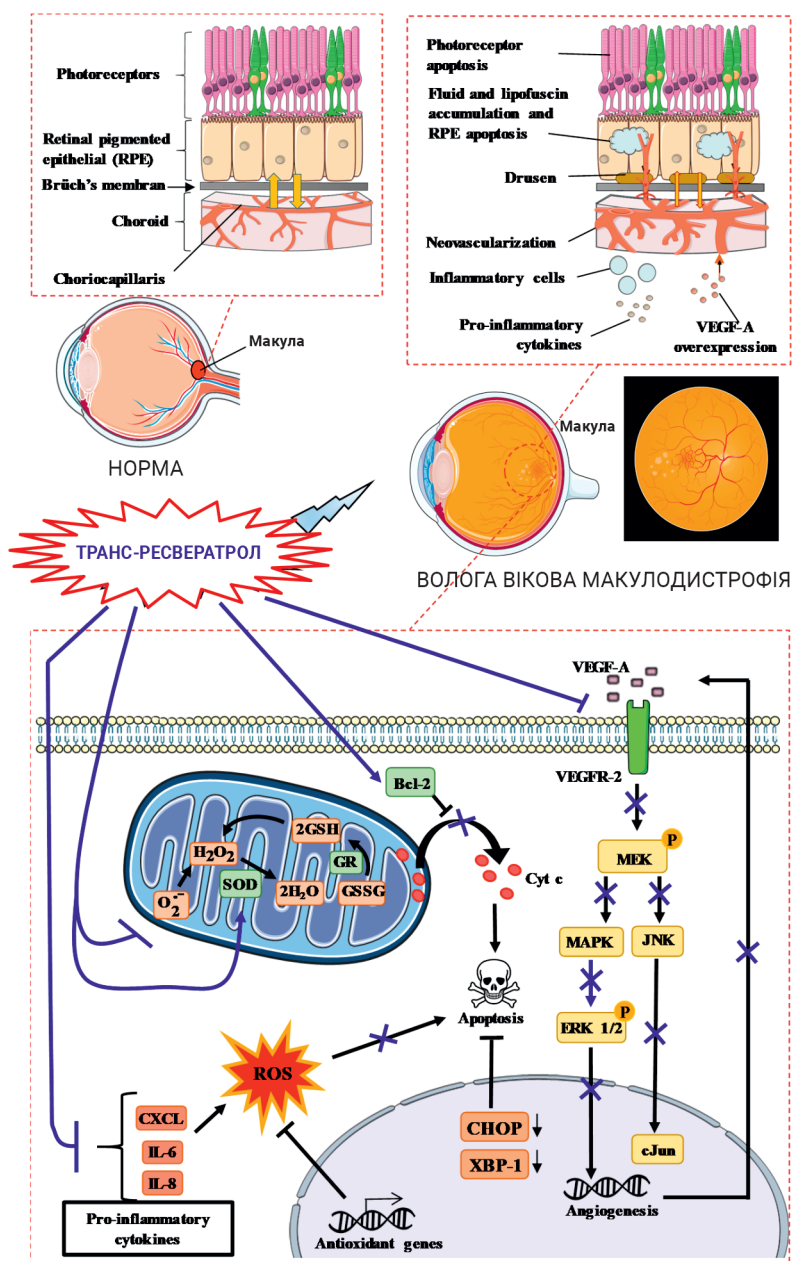
3. Вікова макулярна дегенерація та дія РСВ

3.1. ВМД та основні чинники

ВМД є однією з головних причин погіршення зору у людей похилого віку у розвинених країнах [53], що призводить до втрати зору у центрі зорового поля внаслідок пошкодження сітківки. Зазвичай виявляють одну з двох її форм: суха форма, що характеризується появою друз, що являють собою білкові відкладення на рівні пігментного епітелію сітківки (ПЕС, англ.-RPE); та волога форма, при якій зміни у сітківці ускладнюються неоваскуляризацією. Сьогодні деякі методики використовуються для лікування вологої форми ВМД, метою яких є пригнічення надмірного росту кровоносних судин за допомогою інгібіторів ФРЕС (фактор росту ендотелію судин, англ. VEGF) або лазерної фотокоагуляції, але ці методики мають ряд

побічних ефектів, напр. резистентність. Що стосується сухої форми ВМД, наразі застосовуються лише харчові добавки; жодна терапія не виявилася ефективною. Метою лікування неескудативної форми ВМД є відтермінування втрати зору.

Деякі види терапії, які модулюють фактори ризику, можуть попередити розвиток або прогресування патології, але не здатні повністю вилікувати пацієнтів з ВМД. Тому потрібні нові методики лікування, а РСВ може впливати на цю хворобу на різних рівнях. Справді, ключовими процесами при ВМД є оксидативне пошкодження, погіршення активності або функції пігментного епітелію сітківки, підвищений апоптоз та хронічне запалення (Мал. 3). Крім того, ймовірно, неоваскуляризація відіграє важливу роль у розвитку ускладнень при ВМД. РСВ міг би вплинути на ці фактори, головним чином завдяки своїм антиоксидантним властивостям, протизапальній або антиангіогенній дії.



Мал. 3.

РСВ протидіє оксидативному стресу, який є однією з причин розвитку та прогресування очних хвороб, таких як вікова макулярна дегенерація (ВМД). Різні фактори навколишнього середовища продукують вільні радикали, призводячи до оксидативного стресу у тканинах ока, який у свою чергу проковує виникнення таких хвороб, як ВМД. З одного боку, РСВ нейтралізує вільні радикали (O_2^-) та активує супероксид-дисмутазу (СОД, англ. SOD) або глутатіон-редуктазу (ГР, англ. GR), а з іншого – пригнічує запалення за рахунок зменшення різних прозапальних цитокінів та блокує сигнальні шляхи, завдяки фактору росту ендотелію судин-А (ФРЕС-А, англ. VEGF) для стимулювання не-ангіогенезу.

3.2. PCB та початок ВМД

ВМД – це мультифакторне захворювання, факторами ризику якого є навколишнє середовище та генетична схильність [54]: забруднення повітря, куріння, УФ випромінювання, метаболічні захворювання (напр., діабет, гіпертензія, ожиріння), споживання жирної їжі [55–58] та генетичний поліморфізм, наприклад гени *cfh*, *arms2/hrta1* [59]. Окремо або у поєднанні, ці фактори можуть сприяти початку ВМД за рахунок утворення вільних радикалів, таких як супероксид-аніон ($O_2^{\cdot-}$), оксид азоту ($NO\cdot$) та гідроксильний радикал ($OH\cdot$), які створюють оксидативний стрес та запалення у тканинах ока. Зараз добре відомо, що оксидативний стрес та запалення відіграють критично важливу роль у виникненні та розвитку ВМД [60].

Завдяки своїм антиоксидантним властивостям та здатності нейтралізувати вільні радикали, РСВ міг би захистити тканини ока від оксидативного стресу (Мал. 3). Клітини пігментного епітелію сітківки (ПЕС, англ.-RPE), які утворюють клітинний шар, що відповідає за підтримку здорового стану сітківки, забезпечуючи структурну підтримку та живлення, є головною мішенню оксидативного стресу, пов'язаного з виникненням ВМД [61]. Завдяки своїм антиоксидантним властивостям РСВ міг би бути ефективним для зниження ризику виникнення ВМД таким же чином, як і антиоксиданти, що зазвичай містяться у фруктах та овочах (вітаміни С, Е та каротиноїди), результати дослідження яких довели, що їх споживання може відтермінувати або попередити розвиток захворювань сітківки [62]. Справді, лікування клітин ПЕС за допомогою РСВ попереджає утворення АФК (активних форм кисню), як у первинному стані (приблизно 20% порівняно з контрольними зразками), так і в умовах, коли клітини піддаються впливу стимулятора оксидативного стресу, такого як пероксид водню (H_2O_2). По-друге, РСВ захищає або відтермінує загибель клітин ПЕС внаслідок дії H_2O_2 . Справді, King та ін. продемонстрували, що попередня обробка ресвертаролом клітин, які піддаються в подальшому впливу H_2O_2 , попереджає гальмування проліферації клітин [63]. Крім того, поліфенол виявляв протекторну дію проти оксидативного пошкодження клітин ПЕС шляхом модулювання активності СОД/МДА (малондіальдегід) та активації експресії гену Bcl-2 [64]. Такі протекторні властивості РСВ могли б гальмувати шляхи мітоген-активованої протеїнкінази (МАПК, англ. MAPK), індуковані оксидативним стресом. На початковому рівні РСВ проявив здатність зменшувати фосфориліацію позаклітинної сигнал-регульованої кінази 1/2 (ПСРК1/2, англ. ERK1/2), фосфо-ПСРК1/2, залежно від дози, а також тірозин/треонін мітоген-активованої кінази кінази (МАК, англ. MEK), особливо при дозуванні 25 та 50 мкмоль РСВ порівняно з клітинами, обробленими лише H_2O_2 [63]. Ця здатність зменшувати активацію МАПК могла б сприяти зменшенню впливу H_2O_2 на цей сигнальний шлях.

Інші фактори навколишнього середовища, такі як акролеїн тютюнового диму, також викликають оксидативний стрес у клітинах сітківки людини. Результати дослідження, проведеного у відділенні офтальмології у Тайвані, продемонстрували, що попередня обробка РСВ може

також попередити пошкодження клітин акролеїном протягом 7 днів, з наступною дією H_2O_2 [65,66]. Подібним чином, інші дослідження показали, що РСВ, окремо або у поєднанні з поліненасиченими жирними кислотами (ПНЖК, англ. PUFA; Resvega®), був здатний підвищити стійкість клітин ПЕС до дії гідрокінону з тютюнового диму та зменшити продукцію інтерлейкіну (IL)-8 та моноцитарного хемоатрактного протеїну (МХП, англ. MCP)-1 з клітин ПЕС [67,68]. За таких умов РСВ сприяв активації С/ЕВР гомологічного протеїну (англ. Chop) та з'єднанню протеїну ХВР1, таким чином покращуючи біоенергетику у мітохондріях, активуючи антиоксидантні гени та стимулюючи відповідь на незгорнуті білки [68,69].

УФ випромінювання, особливо УФ-А, також може проникати через кришталік, досягати сітківки та спричинити оксидативний стрес у клітинах ПЕС. РСВ продемонстрував здатність: (i) зменшувати зниження стійкості клітин ПЕС до зовнішнього впливу, спричинене дією випромінювання УФ-А, (ii) зменшувати утворення внутрішньоклітинного H_2O_2 та (iii) зменшувати активацію позаклітинної сигнальної кінази, c-jun-NH2 термінальної кінази та р38 –кінази у клітинах ПЕС, а також експресію циклооксигенази-2 (ЦОГ-2, англ. COX-2), спричинені дією випромінювання УФ-А [70].

Подібним чином у нашій лабораторії ми продемонстрували, що РСВ міг протидіяти токсичним ефектам оксістеролів, які потрапляють з продуктів харчування або внаслідок катаболізму холестерину та відіграють важливу роль у виникненні ВМД [71]. Справді, під час дії 7-бета-гідроксистеролу (7 β -ОН) або 7-кетохолестеролу (7КС) на клітини сітківки (ARPE-19) ми спостерігали зменшення життєздатних клітин через 24 години і ще більш значне через 40 годин. РСВ, який не має токсичної дії на клітини сітківки, може захистити ці клітини від токсичних ефектів оксістеролів.

Крім того, можуть бути задіяні інші антиоксидантні механізми РСВ. Дійсно, ми показали на різних лініях клітин, що РСВ може впливати на утворення АФК через свою дію на ензимні шляхи у мітохондріях [7].

РСВ може перешкоджати перенесенню електронів у мітохондріях та прискорювати зниження трансмембранного потенціалу мітохондрій $\Delta\psi_m$ [72,73], знижувати швидкість утворення АТФ та АФК (Мал. 3) [74]. Крім того, повідомлялося про здатність РСВ: (1) знижувати активність комплексу III, конкуруючи з коензимом Q за місце утворення АФК, (2) гальмувати активність аденозинтрифосфатази та (3) нейтралізувати супероксидні аніони [75]. Також радикали $O_2^{\cdot-}$ перетворюються на H_2O_2 за допомогою супероксид дисмутази (СОД, англ. SOD), а детоксикація H_2O_2 зазвичай відбувається відповідно до двох різних реакцій, або за допомогою тріоредоксин редуктази (ТР, англ. TR), або при взаємодії з глутатіон редуктазою (ГТР, англ. GSH) та глутатіон пероксидазою (ГП, англ. GPx). В результаті останньої реакції утворюється вода та окислений глутатіон (GSSG), а GSSG розкладається до GSH за допомогою глутатіон редуктази (ГР, англ. GR). Тому, крім нейтралізації $O_2^{\cdot-}$, РСВ прискорює детоксикацію $O_2^{\cdot-}$ за рахунок підвищення рівню глутатіону та запуску активності GPx, ГР (англ. GR), глутатіон-S-трансферази (англ.

GST) та каталази (KAT, англ. CAT) [76–80], а також рівнів mRNAs [81]. Такою модуляцією антиоксидантних ензимів можна було б пояснити гальмування пошкодження ДНК у лімфоцитах крові людини, спричинене застосуванням різних токсичних засобів (наприклад, H_2O_2 , 1,2-діметилгідразин, блеоміцин) [82–84].

Метаболічні порушення також можуть відігравати важливу роль у виникненні оксидативного стресу. Зараз добре відомо, що діабет та ожиріння значним чином впливають на виникнення очних хвороб [85]. Існують численні підтвердження того, що аліментарна гіперглікемія етіологічно пов'язана зі старінням людського організму та виникненням захворювань, включаючи ДР та ВМД. В цьому контексті такі захворювання можна вважати метаболічними розладами сітківки. Було опубліковано ряд клінічних досліджень, у ході яких вивчали вплив РСВ на енергетичний обмін у організмі в цілому відносно різних факторів стану здоров'я організму, на які впливають ожиріння та діабет II типу [86–90]. Справді, щоденний прийом 2,5 або 5 г РСВ протягом 28 днів продемонстрував зниження рівня глюкози та інсуліну до та після їжі. При прийомі у низьких дозах, таких як 5 мг двічі на день протягом 4 тижнів РСВ значно знижував інсулінорезистентність [91]. Timmers та ін. показали, що 75мг РСВ двічі на день протягом 30 днів може покращити метаболічний профіль у здорових чоловіків з ожирінням: РСВ знижував швидкість метаболізму під час сну та відпочинку [88]. У м'язовій тканині РСВ активував вісь AMPK–SIRT1–PGC1 α , знижував рівні глюкози та інсуліну у крові, знижував рівень жиру у печінці, покращував мітохондріальну функцію у м'язовій тканині та знижував рівень маркерів запалення у крові [88]. Тому завдяки плейотропній дії РСВ на метаболічні захворювання, цей поліфенол міг би сприяти зниженню побічних ефектів метаболічних захворювань на очні хвороби, особливо ВМД.

Заключним важливим механізмом на цьому етапі початку ВМД є накопичення ліпофусцину або продуктів клітинного розпаду у ПЕС. Ліпофусцин, пігмент старіння, вважається достовірним маркером старіння клітин. Ліпофусцин має тенденцію до накопичення навіть у молодому віці, але цей процес значно пришвидшується з віком, що говорить про ймовірну недостатність аутофагії для нейтралізації такого обсягу накопичених відходів. Зниження аутофагії з віком є причиною накопичення ліпофусцину. Morselli та ін. продемонстрували, що трансгенна експресія Sirt-1 запускає аутофагію у клітинах організму людини в умовах *in vitro* та *C. elegans* в умовах *in vivo* [92]. Обмеження калорій та прийом РСВ покращує життєздатність завдяки запуску Sirt-1-залежної аутофагії [93]. Крім того, РСВ запускав аутофагію у клітинах ARPE-19, про що свідчить збільшена кількість аутофагічних вакуолів, підвищеного співвідношення LC3II/I та зниженої експресії гену p62 [94]. У цьому дослідженні дія РСВ була подібною до нисхідного інгібування протеосомальної функції мішені рапаміцину ссавців (mTOR), тоді як інгібування аутофагії 3-метиладеніном у висхідному напрямку не змогло уповільнити аутофагію клітин ARPE-19. Такий вплив на аутофагію спостерігається також при поєднанні РСВ та ПНЖК (англ. LDL) (особливо омега-3), коли за-

стосування 288 нг Resvega[®], що містить 30 мг транс-PCB та 665 мг омега-3 жирних кислот, крім інших нутрієнтів, змогло запустити процес аутофагії та сприяти виживанню клітин ARPE-19, що піддається несприятливій дії білкових відходів, викликаній гальмуванням протеосомальної функції [95].

PCB показав здатність попереджувати токсичні ефекти N-ретініл-N-ретінілідін етаноламіну (A2E), основного компоненту ліпофусцину, який накопичується у клітинах ПЕС з віком. Справді, попередня обробка поліфенолом призводила до зміцнення цілісності клітинних шарів завдяки збереженню трансепітеліального електричного опору, підтримки внутрішньоклітинного редокс (окислювально-відновного) балансу та попередження A2E-індукованої фрагментації мітохондріальної мережі [96]. Крім того, PCB та його метаболіт, пікеатаннол, знижував накопичення A2E в клітинах ПЕС [97].

3.3. РСВ та запальні процеси, пов'язані з ВМД

Нами та іншими дослідниками було продемонстровано, що РСВ є ефективним протизапальним компонентом у різних моделях серцево-судинних хвороб, злякисних пухлин та хронічних запальних захворювань [5,50,98]. Запалення також відіграє ключову роль у виникненні очних патологій, особливо ВМД [99–101], тому застосування РСВ для протидії запальним процесам є дуже актуальним у цьому контексті.

Виходячи з важливої ролі інтерлейкінів, результати дослідження показали, що РСВ проявив здатність знижувати продукцію інтерлейкіну-6 (IL-6) та інтерлейкіну-8 (IL-8), спричинену глюкозою у клітинах сітківки [102]. Виявилось, що останній, інтерлейкін IL-8, є важливим фактором ризику для розвитку ВМД [101]. Крім того, РСВ значно гальмував продукцію цитокін-індукованого прозапального CXCL11, який є важливим хемокіном, який бере участь в рекрутингу запальних клітин [103]. Справді, відомо, що клітини ПЕС, розташовані поряд зі скопиченнями друз в оці, ураженому ВМД, містять CXCL11. Це не єдиний хемокін, модульований РСВ, – цей поліфенол був здатний гальмувати цитокін-індуковану експресію хемокінів CXCL9, CCL2 та CCL5.

У іншому механізмі могли бути залучені рецептори, що активуються пероксисомними проліфераторами (РАПП, англ. PPAR). Справді, РСВ захищає клітини ПЕС від пошкодження йодатом натрію (підвищуючи рівні АФК та IL-8) шляхом активації РАПП α (англ. PPAR α) та зміни структури РАПП δ (англ. PPAR δ) [104].

3.4. РСВ може попередити ускладнення ВМД

Кінцевим етапом процесу розвитку ВМД є неоваскуляризація, яка є основним ускладненням при ВМД. У молекулярні механізми задіяний фактор росту ендотелію судин А (ФРЕС-А, англ. VEGF-A) та збільшення проникності судинної стінки, що призводить до втрати зору [105]. Антиангіогенні методики лікування, спрямовані на ФРЕС-А,

довели свою високу ефективність у лікуванні неоваскулярної ВМД, але вони викликають ряд побічних ефектів. При такому підході гальмування ангиогенезу РСВ міг би протидіяти ВМД завдяки своїй дії на ФРЕС, впливаючи на надмірний ріст кровоносних судин. Для перевірки цієї гіпотези ми дослідили захисну дію РСВ на секрецію ФРЕС, індуковану оксістеролами, у клітинах ПЕС [71]. Оксістероли запускали секрецію ФРЕС-А через 24 та 40 годин дії 7 β -гідроксіхолестеролу та 25-гідроксіхолестеролу. Цікаво, що одночасне застосування РСВ в дозуванні 1 мкмоль призвело до зниження секреції ФРЕС-А, індукованої цими оксістеролами як через 24, так і через 40 годин [71].

Таким чином, РСВ зміг зменшити неоваскуляризацію чи захистити від різних факторів, які запускають секрецію ФРЕС-А та сприяють неоваскуляризації, таких як діабет, який, як відомо, індукує секрецію ФРЕС та пов'язаний з прогресуванням втрати зору (див. нижче). У зв'язку з цим, Kim та ін. продемонстрували на зразках тканин сітківки, що попереднє застосування РСВ може попередити збільшення секреції ФРЕС, спричиненої діабетом [106]. При чому вони спостерігали підвищення рівнів ФРЕС між зовнішнім плексіформним шаром та шаром нервових волокон на ділянках сітківки у мишей через 2 місяці після початку діабету, порівняно з мишами контрольної групи. Справді, автори показали, що попереднє застосування РСВ у мишей через шлунковий зонд у дозуванні 20 мг/кг один раз на день протягом 4 тижнів попереджає секрецію ФРЕС, а також експресію ФРЕС. Більше того, РСВ міг знизити секрецію як епідермального фактору росту-А (ЕФР-А, англ. EGF-A), так і ФРЕС-А клітинами ПЕС людини, які піддавали стимуляції сумішшю запальних цитокінів (інтерферон [IFN]- γ , фактор некрозу пухлини [TNF]- α , IL-1 β), та знизити рівень фактору росту пухлини (TGF- β) та хлориду кобальту [107]. Цей потенційний вплив на гіпоксію вивчали також у ході кількох інших досліджень, в яких РСВ гальмував гіпоксичну хороїдальну проліферацію судинних клітин ендотелію шляхом активації шляху стрес-активованої протеїнкінази (САПК, англ. SAPK)/Jun аміно-термінальної кінази (англ. JNK) [108]. Розвиток хороїдальної неоваскуляризації (ХНВ, англ. CNV) є важливим етапом патогенезу ВМД, а лазерна фотокоагуляція показала свою здатність індукувати ХНВ у мишей.

Результати доклінічних досліджень показали, що обсяг ХНВ був значно меншим у мишей, яким застосовували РСВ, через 1 місяць після лазерного лікування порівняно з цим показником у мишей, які отримували плацебо. Особливу цікавість викликає той факт, що РСВ гальмував інфільтрацію макрофагів в комплекс хороїд-ПЕС та пригнічував експресію запальних та ангиогенних молекул, включаючи ФРЕС, моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (МХП-1, англ. MCP-1) та молекулу клітинної адгезії-1 (МКА-1, англ. ICAM-1) [109]. Молекулярний механізм, що лежить в основі такої дії, здатен підтримувати рівні аденозин монофосфат-активованої протеїнкінази (АМПК, англ. AMPK), при чому остання проявляла гальмівну дію на ядерний фактор-кВ (ЯФ-кВ, англ. NF κ B) в комплексі хороїд-ПЕС.

4. Глаукома та дія РСВ

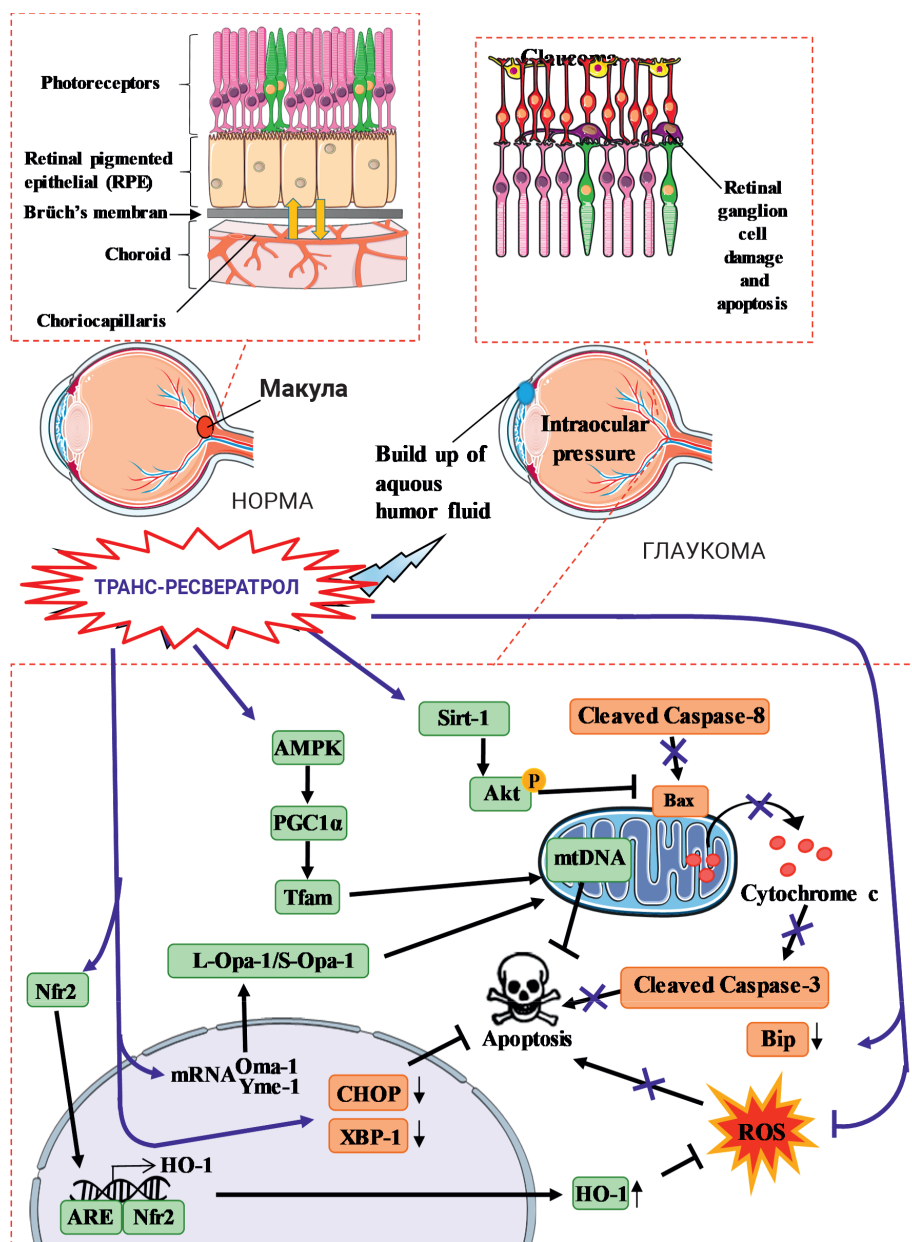
4.1. Глаукома та основні чинники

Глаукома – це прогресуюча оптична нейропатія, при якій пошкоджується оптичний нерв, пов'язаний з дегенерацією гангліонарних клітин сітківки (ГКС, англ. RGC), що викликає пошкодження зорового поля з наступною сліпотою. Очна гіпертензія (ОГ, англ. OH) є першим відомим фактором ризику, який у більшості випадків сприяє розвитку цієї патології та наразі залишається єдиним патологічним станом, який піддається медикаментозному або хірургічному лікуванню. Глаукома є другою найбільш поширеною причиною сліпоти у світі після катаракти. За прогнозами до 2020 р. вона охопить 80 млн [110], а до 2040 р. – 112 млн людей в усьому світі [111]. Патологічне підвищення внутрішньоочного тиску (ВОТ, англ. IOP) виникає внаслідок зміни та подальшої дегенерації трабекулярної сітки. Внутрішньоочна рідина (ВР, англ. AH) виводиться 90% через трабекулярну сітку і 10% через так звану увеосклеральну систему. Трабекула вважається динамічним фільтром, за допомогою якого виводиться внутрішньоочна рідина з передньої камери ока. Вона розташована у райдужно-рогівковому куті очного яблука по всій своїй окружності. Лікування передбачає медикаментозне, лазерне або хірургічне втручання. Однак, сучасні дослідження демонструють, що стратегія попередження хвороби за допомогою харчування є дуже перспективною. Справді, деякі звички можуть впливати на прогресування глаукоми або її профілактику. Наприклад, частота вживання кави може бути пов'язана з прогресуванням хвороби [112].

4.2. РСВ та оксидативний стрес при глаукомі

Відомо, що оксидативний стрес є попередником гідростатичного пошкодження ГКС, спричиненому підвищенням ВОТ, при глаукомі. Справді, у результаті кількох досліджень було підтверджено, що метаболізм кисню, а особливо АФК, є визначним для розвитку глаукоми. Як зазначено раніше, РСВ має антиоксидантні властивості, які, завдяки його гідроксильним групам, виявляють здатність взаємодіяти з АФК при глаукомі [113]. Але це не єдина здатність РСВ як антиоксиданта. Фактично, у результаті багатьох досліджень було продемонстровано, що РСВ може знижувати кількість АФК в моделях глаукоми (в умовах *in vitro* та *in vivo*) кількома шляхами (Мал. 4) [114–116]. Таке зниження кількості АФК може відбуватися завдяки модуляції ендогенної антиоксидантної системи [117], як, наприклад, індукція переміщення ядерного фактору, пов'язаного з еритроїдом-2 (Nrf2), у ядро, де він зв'язується з антиоксидант-респонсивними елементами (АРЕ, англ. ARE). Це в свою чергу призводить до утворення гемоксігенази-1 (НО-1), антиоксидантного ферменту [117,118].

Мал. 4.



Запропонована модель дії ресвератролу під час оксидативного стресу при глаукомі. Транс-ресвератрол (PCB) активує сіртуїн-1 (Sirt-1), що призводить до фосфорилляції Akt та гальмує активність Bax. PCB також активує шлях АМФ-активованої протеїнкінази, що призводить до транскрипції та реплікації ДНК у мітохондріях. PCB також може змінити експресію Opa-1 та Yme-1 mRNA, приводячи таким чином до зміни співвідношення L-Opa-1/S-Opa-1 (довгооптична аутофагія 1/короткооптична аутофагія). Крім того, PCB також знижує рівні АФК не лише завдяки активації шляху нейтралізації, але й за рахунок полегшення переміщення Nrf2 у ядро, таким чином покращуючи взаємодію між Nrf2 та антиоксидант-респонсивним елементом (ARE, англ. ARE), що призводить до утворення HO¹.

Інший важливий шлях, що регулює продукцію АФК, - мітохондріальний. Справді, мітохондрії є ключовими органами при глаукомі, а оксидативний стрес може виникнути через дисбаланс між утворенням та нейтралізацією АФК. Значне зниження активності детоксикаційних ферментів, таких як СОД (англ. SOD) та ГП (англ. GPx), спостерігалось у внутрішньоочній рідині пацієнтів з глаукомою [119]. Тому досягнення мітохондріального гомеостазу може бути потенційним лікуванням при глаукомі. Результати деяких досліджень показали, що PCB може змінювати не лише кількість, але й якість мітохондрій у ГК (англ. RGC). Справді, було підтверджено, що PCB здатен підвищити кількість мітохондрій у одній клітині [120] та впливати на шляхи мітохондріального біогенезу. Таким чином PCB може знижувати експресію гену Opa-1 та підвищувати експресію гену Yme-1, збільшуючи співвідношення L-Opa-1/S-Opa-1 (довгооптична аутофагія 1/короткооптична аутофагія 1), які беруть участь у синтезі мітохондрій (Мал. 4) [121]. Крім того, PCB може відновлювати протеїни, рівень яких зазвичай

понижається при глаукомі та які беруть участь у мітохондріальному біогенезі, наприклад АМПК (англ. AMPK), коактиватор-1α рецептора γ, що активується пероксисомними проліфераторами (англ. PGC-1α) та мітохондріальний транскрипційний фактор А (МТФ-А, англ. Tfam), що призводить до транскрипції та реплікації ДНК у мітохондріях [115]. Zhang та ін. також показали, що PCB змінює не лише кількість, але й якість мітохондрій, підтримуючи їх цілісність. Справді, PCB здатен зменшити деполаризацію мембранного потенціалу, спричинену підвищеним тиском.

4.3 PCB та процес загибелі клітин при глаукомі

ГК (англ. RGC) є основним типом клітин, що вражаються при оптичних нейропатіях, при цьому дегенерація цих клітин веде до значних фенотипових проявів і можливої втрати зору. Було повідомлено про проведення поглиблених досліджень шляхів втрати ГК (англ. RGC) після пере-

несеного гострого захворювання, що супроводжується високим внутрішньоочним тиском, наприклад, апоптоз, аутофагія та некроз. Більш того, пироптоз, новий тип запального запрограмованого клітинами некрозу, відіграє вирішальну роль у загибелі нейронів сітківки, особливо у шарі гангліонарних клітин, в результаті гострого захворювання, що супроводжується високим внутрішньоочним тиском із піком у 6 годин [122]. Результати декількох інших досліджень в умовах *in vitro* та *in vivo* показали, що лікування або профілактика за допомогою РСВ перед тим, як викликати стрес, сприяє зменшенню апоптозу клітин, наприклад, у різних проявах глаукоми РСВ показав зменшення активації каспази-3, що підтверджується зниженням рівнів експресії розщеплювальних протеїнів каспази-3 [121,123,124]. У мишиній моделі ішемії-реперфузії (англ. I/R) показано, що РСВ змінює зовнішній шлях апоптозу, знижуючи рівні мРНК каспази-8 та протеліоз у сітківці мишей [123]. Крім того, в ході інших досліджень вивчали мітохондріальний шлях апоптозу, в результаті було продемонстровано, що РСВ також може знижувати експресію промотора апоптозу Вах та зменшувати вивільнення цитохрому с. Аналогічно було проведено інше дослідження, в ході якого вивчали вплив РСВ на стресовий шлях апоптозу ендоплазматичного ретикулу (ER) [125]. В результаті цього дослідження було виявлено, що РСВ знижує рівень цитозольного зв'язуючого білка імуноглобуліну, а також знижує кількість ядер молекул ХВР-1 та СНОР, що, як наслідок, знижує швидкість апоптозу [125]. У доклінічному дослідженні самці мишей C57BL/6J отримували ін'єкцію РСВ протягом 2-х днів поспіль до настання ішемії-реперфузії (англ. I/R), що викликає апоптоз ГКС. У цій моделі лікування із застосуванням РСВ значно знизило руйнування морфологічної структури сітківки та зменшило експресію мРНК і активацію білка каспази-8 та каспази-3, що, як наслідок, зменшило апоптоз [123]. Ці спостереження також були підтверджені іншими дослідженнями в умовах *in vitro* [126].

4.4 РСВ та запальний процес при глаукомі

Нейрозапалення при глаукомній патології пов'язане з роллю імунних та гліальних клітин на ранніх етапах розвитку патології. Фактично, астроцити, мікрогліоцити та моноцити відіграють найважливішу роль у нейрозапальній реакції при глаукомі. Тому у ряді досліджень вивчали потенційну запальну дію РСВ на ендотеліоцити трабекулярної сітки (ТС, англ. TM). Насправді було показано, що поява маркерів запалення IL-1 α , IL-6, IL-8 та молекули-1 адгезії лейкоцитів до ендотелію (англ. ELAM-1) у клітинах ТС (англ. TM), що піддаються хронічному оксидативному стресу, залежить від активації внутрішньоклітинних активних форм кисню (вАФК, англ. iROS), що формуються мітохондріями. РСВ можна використовувати для зниження формування вАФК (англ. iROS), яке відбувається в результаті оксидативного стресу. Одне з останніх досліджень показало, що РСВ можна використовувати для менших рівнів IL-1 α . У цьому дослідженні автори продемонстрували, що рівні IL-1 α не пов'язані з рівнями ELAM-1 [127]. Це говорить про те, що інші механізми можуть піддаватися змінам у клітинах ТС

(англ. TM) під час глаукомного процесу. Більш того, Luna та ін. показав, що РСВ попереджує розвиток маркерів запалення, таких як IL-6 та IL-8 у клітинах ТС (англ. TM) в умовах хронічного оксидативного стресу [128]. Іншим механізмом, який може бути залучений, є активація рецепторів A1 аденозину, що може призвести до підвищення активності матриксної металопротеїнази 2 (ММП-2, англ. MMP-2). Razzali та ін. продемонстрували, що повторне місцеве застосування РСВ протягом 21 дня для щурів з індукованою стероїдами очною гіпертензією (ICOG, англ. SION) значно знижує VOT і зменшує товщину ТС (англ. TM) [129]. У цих експериментах в умовах *in vivo* при використанні РСВ також значно збільшилася товщина шару гангліонарних клітин, лінійна щільність цих клітин та внутрішня товщина сітківки. Крім того, також істотно зменшився оксидативний стрес в сітківці у порівнянні з групою, що отримувала лікування інертною речовиною ICOG (англ. SION). Цікаво, що профілактичне лікування антагоністом A1 повністю руйнувало ефект РСВ на ренальну гіпертензію, що дає підстави вважати, що його дія на ренальну гіпертензію пов'язана з агоністичною активністю в аденозиновому рецепторі A1 [130]. У моделі ретинальної ішемії, викликаній VOT, у щурів РСВ показав здатність зменшувати негативний вплив ішемії через потенційне зниження ММП-9 (англ. MMP-9) та індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS), а також через підвищення рівня NO-1 [116].

5. Катаракта і дія РСВ

Катаракта – часткове або повне помутніння кришталика. Це дуже розповсюджене захворювання, яке з кожним роком уражає все більше і більше людей у світі. Фактори ризику розвитку катаракти аналогічні факторам розвитку ВМД та включають ряд факторів, пов'язаних із повсякденним життям людей (наприклад, паління, вживання алкоголю, вживання жирної їжі, стрес тощо), хоча також існують й інші, менш поширені причини та фактори, пов'язані з травматизмом чи спадковістю. Більш того, основними факторами ризику вікової катаракти є глаукома і цукровий діабет, які можуть призвести до розвитку вторинної катаракти.

Ступінь розвитку катаракти істотно зростає з віком у мишей, яких годували без обмежень. Цікаво, але таке зростання було пригнічено використанням РСВ у лікуванні, що показало більшу ефективність, ніж у групі мишей віком 30 місяців, яких годували через день [131]. В експериментальній моделі вікової катаракти, пов'язаної з використанням нафталену (1 г/кг/день, перорально), у щурів препарат РСВ (20 та 40 мг/кг/день, внутрішньобрюшинно) уповільнював процес помутніння кришталика, відновлював рівень антиоксидантів (CAT, SOD, GPX, GSH), функцію АТФази Ca²⁺, вміст протеїнів та знижував ліпопероксидацію у кришталиках щурів, які отримували РСВ [132]. РСВ показав здатність значно пригнічувати викликану геном TGF β 2 експресію маркера міофібробластів α -SMA у клітинній лінії кришталика людини (FHL124) та капсулярному мішку людини після змодельованої операції з видален-

ня катаракти, що означає здатність РСВ попереджувати необхідність надання невідкладної медичної допомоги з приводу помутніння задньої капсули кришталика (ПЗК) [133]. Цікаво, що в епітеліальних клітинах кришталика, вирощених у клітковій культурі, РСВ гальмував розвиток апоптозу та знижував рівні ацетил-р53 оксидативним стресом, викликаним H_2O_2 [134].

6. Діабетична ретинопатія і дія РСВ

ДР є одним із найбільш поширених ускладнень цукрового діабету типу I та II. Приблизно 80% хворих, які живуть з діабетом протягом 15 років, мають клінічні ознаки ретинопатії і більше 10% з них втратили зір. Останнє є наслідком повільних і прогресуючих змін у мікросудинах сітківки, що ведуть до відкриття гематоретинального бар'єру (ГРБ, англ. BRB), патологічної проліферації кровеносних судин та утворення фіброзної тканини у порожнині склоподібного тіла, що призводить до відшарування сітківки. При цій патології має місце гліальна дисфункція, значний оксидативний стрес, а також запалення та ангіогенез. Крім того, спостерігається збільшення проникності судинної системи сітківки, а також міграція лейкоцитів у сітківку. Більш того, зміни біохімічних шляхів, такі як збільшення потоку кінцевих продуктів посиленого глікозилювання/рецепторів (AGE/RAGE), поліолових шляхів, активації протеїнкінази C (англ. PKC) та зміни гексозамінового шляху, викликані гіперглікемією, створюють оксидативний стрес та призводять до розриву ГРБ (англ. BRB), втрати перичитів та підвищення проникності судин [135]. На цей час рекомендованим лікуванням важкої непроліферативної та проліферативної ДР є фотокоагуляція та інтравітреальне введення інгібітору ФРЕС (англ. VEGF) з місцевим лазерним лікуванням діабетичної макулопатії або без нього.

Завдяки своїй плейотропній дії на різні ключові фактори РСВ може попереджувати розвиток оксидативного стресу. Фактично РСВ показав свою здатність істотно знижувати продукування активних форм кисню (АФК, англ. ROS) шляхом збільшення активності супероксид дисмутази (СОД, англ. SOD) в сітківці, що є однією з найважливіших антиоксидантних захисних систем у сітківці [136–138]. І навпаки, РСВ знижував рівень 8-ізо-простагладину F2a (iPF2a) у сітківці, що є маркером оксидативного ураження, та знижував рівні глутатіону [138–140]. Дуже цікаво, що РСВ показав здатність впливати на кіназний шлях MAP, викликаючи фосфоріляцію протеїнкінази B (Akt), щодо якої спостерігалось зменшення нейродеградації сітківки [138,141], фосфоріляція активованої протеїнкінази (англ. AMPK), експресія Sirt-1 та експресія протеїну PCG-1 α [137], а також зменшення фосфоріляції ERK 1/2 (Мал. 5) [138]. Як наслідок, РСВ сприяло збільшенню товщини як самої сітківки, так і внутрішнього шару ядер у щурів з діабетом [138].

РСВ мав значний вплив на знижену кількість оклудинів, викликану цукровим діабетом, та збільшену кількість протеїнів 1 високомобільної групи (англ. HMGB1), викликану цукровим діабетом, а також на рецептори для кінцевих

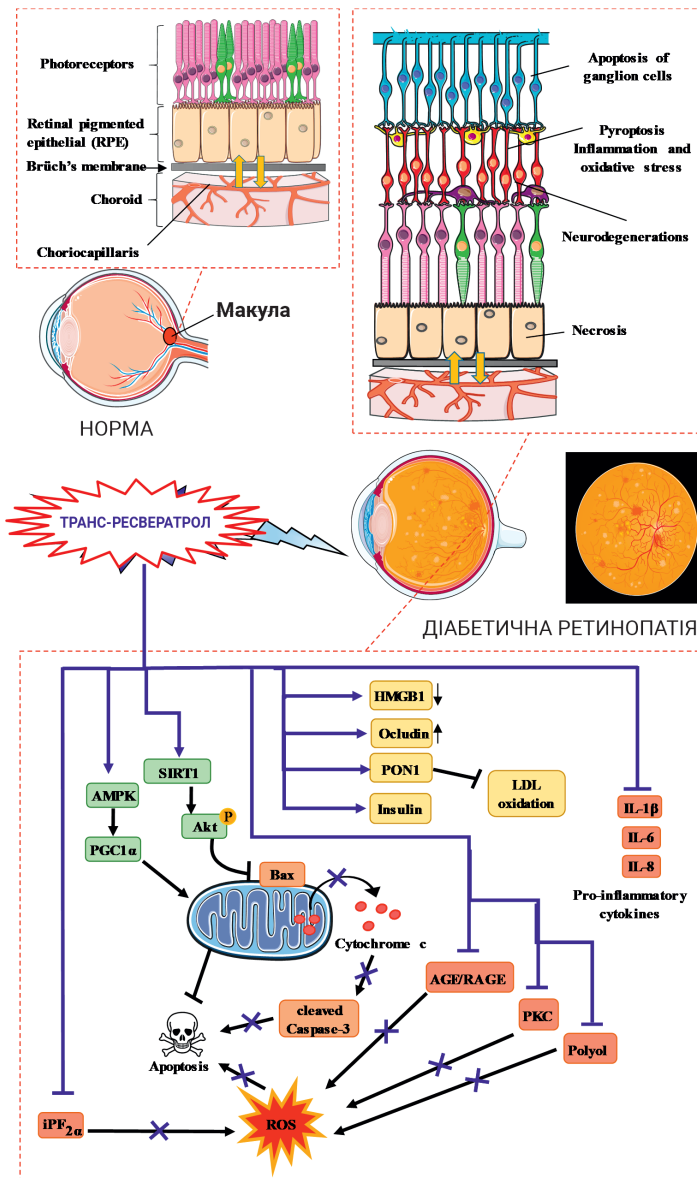
продуктів посиленого глікозилювання і розриву ГРБ (англ. BRB) при діабетичній ретинопатії [142].

Дуже цікаво, що РСВ сприяв відновленню рівня інсуліну та експресії і активності параоксонази 1 (PON1), а також зниженню проникності судин сітківки, AGE сітківки, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ, англ. LDL), окислених ЛПНЩ, активності каспази-3 та ураження сітківки у щурів з діабетом, викликаним стрептозоцином [139,143]. Більш того, у тій же моделі РСВ знижував рівні різних цитокінів запалення, таких як IL-1 β , IL-6, TNF α , ФРЕС (англ. VEGF), IFN, MCP-1 [143] та NF κ B, а також TNF α та апоптоз [144]. У цьому шляху, в якому задіяний NF κ B, РСВ сприяв попередженню підвищенню ацетилювання р65, зв'язуванню р65 у промоторі металопротеїнази ММП-9, активації ММП-9, а також мітохондріального ушкодження і апоптозу клітин ендотелію сітківки [145]. В іншій моделі, в якій використовувалися клітини ендотелію сітківки щурів, стимульовані високим рівнем глюкози, РСВ зменшував активність каспази-3 та експресію окислених ЛПНЩ [143]. Таким чином, гіперглікемія та оксидативно-осмотичний нітрозативний стрес мають значення у патофізіології діабетичної катаракти (Мал. 5). У комбінації з нікотинамідом РСВ показує сильний ефект; спостерігається, що РСВ (10 або 30 мг/кг/день) не здатен попереджувати розвиток діабетичної катаракти, але істотно затримує його у порівнянні з групою контролю [146].

З точки зору принципу дії показано, що затримка прогресування хвороби при застосуванні РСВ пов'язана зі зниженням рівнів карбонілу білків у діабетичних кришталиках [146], із пригніченням ферменту та зменшенням утворення кінцевих продуктів глікозилювання у кришталиках щурів [147]. Більш того, у моделі помутніння кришталика, викликаного глюкозою, РСВ показав захисний ефект, попереджуючи помутніння кришталика у великій рогатої худоби. На підставі цих результатів можна припустити, що РСВ частково затримує розвиток діабетичної катаракти шляхом зниження оксидативного ураження білків кришталика [146]. Таке попередження оксидативного ураження клітин епітелію кришталика може бути обумовлене різними процесами, такими як активність SOD-1, HO-1, CAT, транскрипційного фактору O (FoxO), зокрема, FoxO1A, FoxO3A і FoxO4, або пригніченням фосфоріляції P38 та JNK [148,149].

Дуже цікаво, що препарат РСВ в дозі 10 мг/кг/день (внутрішньообрюшинно) у моделі вікової катаракти, пов'язаної з використанням нафталену (1 г/кг/день, перорально), попереджував розвиток катаракти, пов'язаної з віком, шляхом збільшення розчинних протеїнів та гомеостазу Ca²⁺ (тобто відкачування Ca²⁺ АТФазою у кришталиках) [132].

Діючи на основні фактори клітинної матриці, РСВ може попередити помутніння задньої капсули (ПЗК, англ. PCO) кришталика, що є найбільш поширеним ускладненням після операції з видалення катаракти. Насправді РСВ здатен зменшити пригнічену експресію генів, викликаних фактором TGF- β 2, що пов'язано з фіброзною хворобою, включаючи лікування катаракти при діабеті, викликаному стрептозоцином [150]. Загалом, клітинні шляхи, викликані ДР, ведуть до розвитку апоптозу клітин сітківки. РСВ зміг зупинити викликаний стрептозоцином апоптоз клітин сіт-



Мал. 5.

Дія РСВ та процес розвитку діабетичної ретинопатії. РСВ активує сиртуїн-1 (Sirt-1), що веде до фосфорилування протеїнкінази В (Akt) та пригнічення шляху мітохондріального апоптозу. Більш того, РСВ стимулює мітохондріальну активність через шлях AMPK–PGC1 α , що зменшує апоптоз. РСВ також знижує рівень активних форм кисню (АФК) через шляхи iPF $_{2\alpha}$, AGE/RAGE, PKC та поліольний шлях, а також зменшує кількість цитокінів запалення таких як IL-1 β , IL-6 та IL-8.

ківки у внутрішніх ядерних шарах сітківки після прийому дози 10 мг/кг/день протягом 7 місяців.

Цікаво, що ці сприятливі ефекти пригнічувалися інгібітором miR-29b [151]. РСВ пригнічував тенденцію зменшення, викликану високим рівнем глюкози при прийомі глутамату, активність глутамін синтази, транспортерів глутамату та експресію глутамін синтази у клітинних культурах Мюлера, оброблених глюкозою, у порівнянні з групою контролю [152]. Більш того, РСВ (10 мг/г/день) знижував гіперглікемію у щурів із цукровим діабетом та послаблював викликані цукровим діабетом зменшення амплітуди α -хвилі у відповіді паличок сітківки, зменшення амплітуди α - і β -хвиль у відповіді колбочок і паличок сітківки та зменшення амплітуди OP2 в осциляторних потенціалах [152].

Імунні клітини приймають участь у запальному процесі, який спостерігається при ДР, через вивільнення цитокіну IL-17 під дією Т-хелпера 17 лімфоцитів (Th17). Справді, у плазмі крові хворих на ДР спостерігається вищий рівень експресії цитокіну IL-17, ніж у групі контролю, учасники якої не хворіють діабетом [153, 154]. Більш того, мононуклеарні клітини периферичної крові (МКПК, англ.

PBMC) показали підвищення рівнів експресії цитокіну IL-17 у групі хворих на ДР, тоді як експресія білка Sirt-1 знизилася у МКПК (англ. PBMC) хворих на ДР [154]. Цікаво, що РСВ зміг знизити рівні секреції IL-17 у культурах МКПК (англ. PBMC), отриманих від хворих з проліферативною ДР, а також відновити експресію Sirt-1 як у генній експресії, так і в експресії білків [154]. Ці результати, отримані з культивованих МКПК (англ. PBMC), відображають результати, які ми могли безпосередньо продемонструвати на імунних клітинах Th17, коли ресвератрол здатен зменшити продукування цитокінів IL-17, а також змінити процес диференціації неактивованих Т-лімфоцитів в запальні імунні клітини Th17 [155]. Крім того, у ряді моделей *in vivo* ми змогли показати, що ресвератрол може знизити не тільки секрецію IL-17, але і ключові фактори, що приймають участь у диференціації лімфоцитів. Цей процес пов'язаний з дуже значним зниженням рівня ангіогенезу шляхом зменшення секреції VEGF-A. Цей механізм залежить від білка Sirt-1, коли умовна невідповідність білка Sirt-1 у Т-клітинах CD4 показує, що такий ефект на продукування IL-17 і ФРЕС (англ. VEGF) контролюється білком Sirt-1 та ядерним транскрипційним фактором STAT3 [155].

7. Вітреоретинопатія і дія РСВ

Проліферативна вітреоретинопатія (ПВР, англ. PVP) є основною причиною несприятливих результатів операції з приводу відшарування сітківки. Клітинні мембрани, які з'являються при ПВР, псевдофіброплатичного типу, але вони походять з кількох джерел, зокрема, з астроцитів та клітин пігментного епітелію сітківки (ПЕС, англ. RPE). Важливе значення клітин ПЕС (англ. RPE) у ПВР, ймовірно, пов'язане з потраплянням клітин ПЕС (англ. RPE) у склоподібне тіло в результаті ураження сітківки та розповсюдження життєздатних клітин ПЕС (англ. RPE) у склоподібному тілі під час кріопсії з розшарування сітківки. Існує ряд основних факторів, які сприяють розвитку ПВР, що залежить від міграції та проліферації клітин ПЕС (англ. RPE), гліальних клітин та запальних клітин [156]. При цьому епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП, англ. EMT), викликаний TGF- β 2, та пригнічення ЕМП (англ. EMT) зменшує можливість стягування колагенового гелю та формування фібринної мембрани, що попереджує розвиток ПВР. Більш того, ряд цитокінів, таких як IL- β 2 та IL-6, вважаються основними факторами розвитку ПВР.

У моделі клітин ARPE-19 РСВ пригнічував зменшення зони замикання-1 (ZO-1) та викликав збільшення експресії альфа-актину гладких м'язів у клітинах, що піддавалися дії TGF- β 2, та експресії віментину [157]. Дуже цікаво, що РСВ сприяв зменшенню рани, викликаній TGF- β 2, та міграції клітин, а також стягуванню колагенового гелю і фосфориляції протеїнів Smad2 та Smad3 у клітинах ARPE-19, що піддавалися дії TGF- β 2 [157]. Щодо протеїну Smad, то інше дослідження клітин ПЕС (англ. RPE) показало, що РСВ викликав ЕМП (англ. EMT) і пригнічував ЕМП (англ. EMT) клітин ПЕС (англ. RPE), викликаний TGF- β 2, шляхом деацетилювання білка Smad4 [158]. Білок TGF- β 2 не є єдиним задіяним фактором росту: фактор росту тромбоцитів (ФРТ, англ. PDGF) показав збільшення проліферації та міграції клітин ПЕС (англ. RPE) при ПВР. РСВ також зміг пригнітити дію PDGF-BB – ізоформа PDGF β 3 / Akt, шляхів ERK та p38, але не мав впливу на адгезію клітин ПЕС до фібронектину [63, 159].

8. Інфекція рогівки і дія РСВ

Інфекція рогівки представляє групу серйозних очних хвороб та захворювань ока, що ведуть до втрати зору. У нормальному стані рогівка характеризується високою стійкістю до мікробної інвазії. Тим не менш, патогенні мікроорганізми можуть проникати у рогівку у випадку порушення цілісності епітелію. Інфекція рогівки є поширеною очною хворобою, яка може призвести до ускладнень та втрати зору. Такі інфекції можуть бути викликані кількома бактеріями, вірусами або грибами, які зазвичай лікують краплями-антибіотиками.

У деяких дослідженнях вивчали потенційну антимікробну дію РСВ при інфекції рогівки. У ході дослідження в умовах *in vivo* було виявлено, що РСВ може знижувати цитотоксичність *Acanthamoeba castellanii* на клітинну

лінію НВМЕС [160]. Marino та ін. показали, що РСВ може мати сприятливий ефект при кератиті, викликаному бактерією *Staphylococcus aureus*, у моделі культури в умовах *ex vivo* рогівки кролика [63, 159]. Фактично це дослідження показало, що лікування з використанням РСВ може сприяти зменшенню поверхні клітин TLR2 та експресії генів інтерлейкіну-8, а, отже, зменшити дію бактерії *Staphylococcus aureus*. Щоб краще зрозуміти дію РСВ при інфекції рогівки, Tsai та ін. вивчали його антиоксидантну дію на лінію епітеліальних клітин рогівки людини, що піддається дії левофлоксацину або моксифлоксацину. Вони продемонстрували, що РСВ не тільки підвищує виживання клітин, але також зменшує накопичення оксидативного стресу всередині клітини [162]. На жаль, механізм дії РСВ при інфекції рогівки не до кінця вивчений, тому необхідні подальші дослідження для отримання більш глибокого розуміння механізму дії РСВ при інфекції рогівки.

9. Потенційна епігенетична дія РСВ у попередженні ВМД та катаракти

РСВ може також діяти за рахунок інших механізмів, зокрема, через сіртуїни, які нещодавно були описані як обов'язкові мішені у різних процесах, таких як опір клітинному стресу, стабільність геному, онкогенез та енергетичний метаболізм [8]. Протеїн Sirt-1 є в різних органах і тканинах, які регулюють ряд шляхів, таких як продукування глюкози у печінці, мобілізація жиру та ліпідний обмін у жировій тканині, а також ангиогенез кровоносних судин або інші процеси у головному мозку, підшлунковій залозі та кишківнику. Експресія протеїну Sirt-1 здійснюється майже в усіх тканинах ока, включаючи рогівку, кришталік (клітки епітелію), райдужну оболонку, циліарне тіло та сітківку. Зокрема, у рогівці протеїн Sirt-1 знаходиться в клітинах епітелію рогівки, кератоцитах та клітинах ендотелію рогівки. В сітківці протеїн Sirt-1 знаходиться у клітинах ПЕС (англ. RPE), зовнішньому ядерному шарі (ЗЯШ, англ. ONL), внутрішньому ядерному шарі (ВЯШ, англ. INL) та шарі гангліонарних клітин (ШГК, англ. GCL).

В оці Sirt-1 захищає клітини сітківки від пошкодження ДНК, такого як пошкодження сітківки, пов'язане з оксидативним стресом, апоптична смерть клітин сітківки та боротьба із запальним процесом. Крім того, розрив протеїну Sirt-1 спричиняє пошкодження сітківки через ряд механізмів. Отже, РСВ, який описують в якості антагоніста сіртуїнів, може захистити око шляхом активації протеїну Sirt-1. Стосовно цього Kubota та ін. показали, що пероральний попередній прийом РСВ у дозі 50 мг/кг протягом 5 днів зберігає активність протеїну Sirt-1 у сітківці для відновлення її базальної активності у білих мишей, які піддавалися дії білого світла силою 5000 люкс протягом 3-х годин [163]. Це пов'язано зі значним зниженням кількості апоптичних клітин у ЗЯШ (англ. ONL). Більш того, останні дослідження показали, що РСВ пригнічує накопичення фактору, що індукується гіпоксією (HIF)-1 α , та секрецію ФПЕС (англ. VEGF), що індукується хлори-

дом кобальту (CoCl₂) через протеїн Sirt-1 у клітинах ПЕС (англ. RPE) людини [108, 164]. Стосовно цього PCB сприяло зменшенню фосфорилляції ФРЕС-R2 (англ. VEGF-R2) та активації, викликаних ФРЕС (англ. VEGF) у клітинах ендотелію через протеїн Sirt-1 і, таким чином, може сприяти зменшенню хоріоїдальної неоваскуляризації. Більш того, PCB відновлював активність ДНК-метилтрансфераз (ДНМТ, англ. DNMT), які активують процес метилювання, в клітинах ARPE-19 і, зокрема, відновлював метилювання ЛІННІ-1 у клітинах сітківки в оксидативному та запальному стані [165]. Ці результати не дивують, і це частково тому, що протеїн Sirt-1 регулює активність ДНМТ (англ. DNMT), особливо ДНМТ1 (англ. DNMT1) [166]. Надмірна експресія протеїну Sirt-1 пов'язана з індукуванням препаратом PCB фосфорилляції АМПК (англ. AMPK) та надмірною експресією протеїну PGC-1α [137]. Звичайно, сприятливі ефекти препарату PCB пригнічувалися інгібіторами протеїнів АМПК (англ. AMPK) та Sirt-1, а також лікуванням із застосуванням малих інтерферуючих РНК PGC-1α. Цей шлях АМПК також продемонстровано на моделі мишей з діабетом, викликаним стрептозоцином (англ. STZ) [167]. Тим не менш, Michan та ін. показали, що надмірна експресія Sirt-1 ані за генетичним принципом (тобто умовна надмірна експресія Sirt-1 у нейронах або судинах сітківки при вирощуванні мишей з надмірною експресією Sirt-1: це миші лінії Nestin-Cre або Tie2-Cre, відповідно), ані за фармакологічним принципом з агоністами Sirt-1 (тобто PCB) не забезпечує додатковий захист від ретинопатії у мишей [168]. У трансформованих (гліальних) клітках Мюлера у сітківці при станах, аналогічних гіперглікемії, PCB знижував ацетилювання гістона H3 і, таким чином, може попередити пов'язані із запаленням зміни, що сприяють розвитку різних очних хвороб, таких як ДР [169]. Необхідне проведення подальших досліджень для перевірки можливості PCB регулювати епігенетичні зміни при очних хворобах.

10. Нові лікарські форми PCB та клінічні випробування

10.1. Нові лікарські форми PCB

Було розроблено кілька лікарських форм препарату PCB для його ефективного використання для очей, включаючи комплексотворення наночастинок та ліпоїдну інкапсуляцію. Наприклад, включені в PCB поліетиленгліколі (ПЕГ, англ. PEG) модифікували наночастки (НЧ, англ. NP) хітозану за способом іонного желатинування, який був розроблений і протестований як *in vitro*, так і *in vivo* у моделі глаукоми кроликів [170, 171]. Дані показали, що ця лікарська форма краще проникала у рогівку у порівнянні із суспензією PCB та що НЧ можуть викликати первинне вивільнення PCB в об'ємі 45%, після чого здійснюється контрольоване вивільнення [165]. В умовах *in vivo* було показано, що при використанні цієї лікарської форми препарат ефективно сягає рогівки та судинної оболон-

ки сітківки, а також істотно знижує ВОТ до $4,3 \pm 0,5$ мм рт. ст. протягом максимум 8 годин у кроликів з нормальним артеріальним тиском [170, 171]. У клітинній моделі ВМД (клітини ARPE-19) також було продемонстровано, що використання включених у PCB наночастинок сополімеру молочної кислоти та гліколієвої кислоти (англ. PLGA) (оптимізована лікарська форма з розміром частин 1027 нм) покращувало клітинний захват PCB та збільшувало викликане препаратом PCB пригнічення експресії ФРЕС (англ. VEGF) [172]. Хоча препарат ще не було протестовано в умовах *in vivo*, ця лікарська форма, при використанні окремо або у комбінації з традиційною терапією проти ФРЕС (англ. VEGF), може бути перспективною для зниження неоваскуляризації, викликаної ФРЕС (англ. VEGF), при ВМД. Для клітин епітелію D407 Rujina та ін. [173] використовували лікарську форму препарату PCB у мікрокапсулах на основі пористих матриць CaCO₃ та шарів поліелектролітів, вкритих родаміном 6G (Rh6G). Їхні так звані розроблені мікрокапсули PMS-Rv-Rh6G поглиналися клітинами D407, вирощеними в нормальних умовах та умовах запалення, викликаних високим рівнем глюкози (до змодельованої ДР), та сягали ядер клітин протягом 24 годин. Така біодоступність лікарської форми була пов'язана з пригніченням експресії та секреції ФРЕС (англ. VEGF) відповідно до оцінки за методом трифазного ІФА (англ. ELISA). Крім того, використання PCB, включеного в наночастини ліпід-циклодекстрину, також може підвищити біодоступність PCB та посилити здатність захоплення АФК, викликаних PCB, у порівнянні з одним PCB [174]. Окрім наночастинок або носіїв, також з'явився дизайн передлікарської форми PCB. Наприклад, Valdes-Sanchez та ін. [175] розробили передлікарську форму PCB - 3,4'-диглікозил ресвератрол (JC19) та провели випробування її ефективності на експериментальній моделі мишей (миші RP.Rd10 аутосомно-рецесивного типу). Вони вводили JC19 субретинально на 13-й день після народження та показав, що на 15-й день після народження препарат JC19 істотно затримував втрату фоторецепторів-паличок, що пов'язано з підтримкою експресії родопсину, та збереження їхніх реакцій на світлові подразники. З точки зору принципу дії, автори допускають, що активацією протеїну Sirt1 препаратом JC19 можна пояснити сприятливі ефекти лікарської форми.

10.2. PCB та клінічні випробування

Проведені за останнє десятиріччя доклінічні та клінічні випробування (Таблиця 2) показали, що PCB може мати сприятливі ефекти для здоров'я. Насправді, у ході клінічного випробування виявлено, що додаткове введення PCB здоровим пацієнтам може мати антиоксидантну та протизапальну дію у відповідь на харчування, багате жирами та вуглеводами [176], що підтверджує той факт, що PCB можна використовувати у клінічних цілях для людей, і він є нетоксичним.

Таблиця 2. Клінічні дослідження ресвератролу (PCB) в офтальмології.

Автор, рік, регіон	Study Design	Кількість учасників та вік (Mean \pm SD)	Доза / Частота / Тривалість	Ефект	Реф
Lin, C.T. et al. 2016 Китай	Рандомізоване подвійне сліпе дослідження	n = 72	150 або 450 мг/д транс-PCB або плацебо під час 12-тижневого лікування. Візити на 0, 4, 8 і 12 тижні.	Показники появи VEGF, Flk-1 і Ang-2 були більше знижені в групі високих доз порівняно з групою плацебо, але не в групі низьких доз.	[177]
Wang S. et al. 2016 Китай	Рандомізоване з поділом на 2 групи за віком та статтю	34 учасники випадково розділені на 2 групи за віком і статтю: 11 жінок і 7 чоловіків віком 23-29 років віком (середній вік 25,44 \pm 1,46 років) для досліджуваної групи; 8 жінок і 8 чоловіків віком 23 - 28 років (середній вік 24,88 \pm 1,26 роки) для контрольної групи.	100 мг транс-PCB на капсулу проти плацебо. Всі OCT сканування проводилися в той самий час доби (між 9:00 та 12:00 дня).	Статистично достовірне збільшення судинної товщини (на EDI-OCT) через 1 годину після вживання транс-PCB порівняно з базовими вимірами.	[180]
Richer S. et al. 2014 США		n = 3 (2 чоловіки і 1 жінка): № 1: 64 роки, кавказький тип з підозрою на глаукому і фотофобію, атрофічний AMD і діабет зі зниженням зорової функції в правому оці, вживав PCB протягом 2,5 років і підтримував візуальну функцію. № 2: 89 років кавказький тип з хронічною хворобою нирок і катарактою, був на PCB протягом 3 років, зберігаючи свої вимоги до візуальних функцій, щоб зберегти свої водійські права; № 3: 67 років, кавказький тип з двосторонньою поліпоїдалною судинною судинною васкулопатією (PCV), стійким до лікування варіантом AMD, гірше в правому оці. Спостерігалася покращена структура сітківки/судинної конструкції.	№ 1, 2: 2,5 років № 3: 2 роки з 100 мг PCB	Широкі двосторонні поліпшення в ретині і судинній структурі та функції, краща гострота зору, контрастність і відблиски відновлення протягом тривалого періоду часу, всупереч тому, що можна очікувати через старіння пацієнтів та розвиток патофізіології. Побічних ефектів не спостерігалось.	[179]
Richer S. et al. 2013 США		n = 3 (2 чоловіки і 1 жінка): № 1: чоловік, 86 років, ожиріння і розвинута AMD; № 2: жінка, 88 років, з двосторонньою вологою AMD; № 3: чоловік, 75 років, з діабетом і сухим AMD, який перейшов у вологий AMD.	100 мг мікронізованого/ мікрокапсульованого транс-PCB	№ 1 - поліпшення гостроти зору на сім рядків (за Снелленом) через 6 тижнів і кращі ІЧ-судинні зображення кровообігу за той же період. № 2 - двостороннє поліпшення зорової функції та якості рідини сітківки через 2 тижні. № 3 - поліпшення зору вже через 5 днів з PCB, а ретинальне і візуальне відновлення, подібне до анти-VEGF терапії, була зафіксована через 52 дні.	[178]

Доклінічні дослідження показали, що PCB має сприятливі ефекти при використанні для очних хвороб, зокрема, ВМД, глаукоми, катаракти, ДР і вітреоретинопатії. Справді, дослідження в умовах *in vivo* та *in vitro* показали антиангіогенний потенціал PCB для ВМД [71] і ДР [106]. В ході одного рандомізованого подвійного сліпого клінічного дослідження, яке включало 72 пацієнти, було показано, що додаткове введення *транс*-ресвератролу може знизити рівні ФРЕС (англ. VEGF) в ексудаті черевної порожнини [177], таким чином підтримуючи поняття про те, що PCB може бути ефективним при зниженні неоваскуляризації у пацієнтів. Ще одне клінічне дослідження, проведене в США за участю людей віком старше 80 ро-

ків, також показало, що пероральний прийом комбінації препарату PCB з кверцетином, феруловою кислотою разом з вітаміном D3 та молекулою зв'язування міді, заліза, кальція, що називається ІР6 (інозитол гексафосфат), може покращити структуру сітківки та функцію зору [178], а також зменшити неоваскуляризацію [179]. Більш того, клінічне дослідження, проведене на 19 хворих цукровим діабетом типу II, які додатково отримували PCB, показало, що препарат можна використовувати не тільки для зменшення оксидативного стресу і активації шляху АКТ, але також для підвищення чутливості до інсуліну [91]. І справді, доклінічні дослідження показали, що PCB може відновлювати рівні інсуліну в умовах *in vitro*.

10.3. РСВ та зв'язок з іншими видами терапії

Багато доказів було надано стосовно біоактивності препарату РСВ при використанні окремо як в умовах *in vitro*, так і в умовах *in vivo*. Тим не менш, РСВ також можна використовувати у комбінації з традиційною терапією. Насправді, при використанні для пацієнтів з онкологічними захворюваннями показано, що РСВ може діяти в якості допоміжного лікарського засобу та може посилювати ефективність хіміотерапії. Деякі дослідження також показали додатковий потенціал РСВ для очних хвороб. Наприклад, в експериментальній моделі глаукоми лікування з використанням РСВ або окремо, або у комбінації з рилузолем значно уповільнило втрату радіально-гліальних клітин (РГК, англ. RGC) [181]. Дуже цікаво, що Subramani та ін. продемонстрували, що РСВ може відвернути небажані явища бевацизумабу на культивованих клітинах ARPE-19 [182]. Насправді, у багатьох пацієнтів, які отримували терапію проти ФРЕС (англ. anti-VEGF), спостерігаються клінічні ускладнення в результаті повторних інтравітреальних введень [183, 184]. У присутності РСВ активується сигнал Notch. Показано, що ця активація разом з дефосфорилляцією Erk 1/2 та MEK є основною рушійною силою функціонального відновлення клітин ПЕС (англ. RPE) для хворих, які отримували лікування комбінацією препаратів РСВ / бевацизумаб, у порівняння з тими, які отримували лікування тільки бевацизумабом [182].

11. Безпека РСВ

Стосовно токсичності препарату РСВ, то відповідно до різних досліджень РСВ не виявляє цитотоксичної дії у моделях тварин та у нормальних клітинах у концентраціях, що зазвичай використовуються в умовах *in vitro* (до 100 μ M) або *in vivo* (до 500 мг/кг/день; див. Таблицю III) [185-188]. Більш того, результати деяких клінічних досліджень показали, що РСВ безпечний для людей при застосуванні в різних дозах. Насправді, після щоденного прийому препарату РСВ (0,5; 1,0; 2,5 або 5,0 г) протягом 29 днів здоровими волонтерами істотні небажані дії не спостерігалися, а тільки симптоми, пов'язані зі шлунково-кишковим трактом, від слабо виражених до помірних, при прийомі препарату РСВ у дозі 2,5 та 5,0 г [189]. Інші звіти про випробування РСВ на людях після одноразової [190, 191] або багаторазової щоденної дози до 600 мг/день, які приймали протягом 2-х або 3-х днів [192, 193], показують, що препарат РСВ є безпечним в умовах випробування. Останні клінічні дослідження показали, що у пацієнтів з підтвердженим раком кишківника спостерігаються високі рівні метаболітів РСВ, особливо РСВ-3-О-сульфату, РСВ-3-О-глюкуроніду та РСВ-4'-О-глюкуроніду, які накопичуються в кишківнику, нещодавно було продемонстровано, що ці метаболіти мають антиканцерогенні властивості. Таким чином, виникає питання стосовно того, чи може накопичуватися РСВ або метаболіти РСВ в очах і тканинах ока та що показує активність: молекула аглікону чи його метаболіти. На практиці Wang та ін. вимірювали рівень *транс*-РСВ та його основних метаболітів в очах у пацієнтів, які мали регматогенне відшарування сітківки та які додат-

ково приймали перорально 100 мг *транс*-РСВ; одну капсулу на день, загалом три дози перед проведенням резекції тканини) [194]. Проводили високоефективну рідинну хроматографію / тандемну мас-спектрометрію (англ. HPLC/MS-MS) для визначення кількості *транс*-РСВ, РСВ-3-О-сульфату, РСВ-3-О-глюкуроніду та РСВ-4'-О-глюкуроніду на зразках тканини. Дослідники показали, що РСВ та його основні метаболіти виявили у кон'юктиві, внутрішньоочній рідині та у рідині склоподібного тіла (тобто $17,19 \pm 15,32$ нмоль/г РСВ у кон'юктиві та $62,95 \pm 41,97$ нмоль/л РСВ-3-О-сульфату у внутрішньоочній рідині). На підставі цих даних можна зробити висновок, що РСВ та його метаболіти можна виявити в оці людини, яка приймала препарат в якості додаткового, та може використовуватися для лікування очних хвороб на рівні тканин.

12. Висновки

Існують переконливі докази того, що РСВ може діяти на різні патології в умовах *in vivo*, такі як коронарна хвороба серця, злоякісні пухлини і дегенеративні захворювання, впливаючи на різні шляхи. У цих шляхах РСВ може мати дію на загальні мішені, такі як активні форми кисню, ліпідні медіатори, апоптоз, медіатори запалення та ангиогенез. Через ці механізми РСВ може попередити розвиток вікових захворювань ока (тобто ВМД, глаукому, катаракту і ДР) та захистити очі від зовнішніх факторів (таких як цукрових діабет, артеріальна гіпертензія, стрес, УФ-випромінювання, акриловий альдегід, що міститься у тютюновому димі, та забруднене повітря).

Отже, завдяки своїм плейотропним властивостям / через свої механізми дії РСВ може бути прийнятним засобом для попередження очних хвороб та може стати новою стратегією підвищення ефективності терапії, що використовуються на цей час. Для більш глибокого вивчення потенційної додаткової активності препарату РСВ необхідне проведення подальших доклінічних досліджень.

13. Методи

Для забезпечення цього аналізу проведено систематичний пошук у системі PubMed для визначення досліджень, що проводилися стосовно РСВ у клітинах очей експериментальних тварин або людей із очними хворобами до грудня 2020 р. Термін для пошуку «ресвератрол» використовувався у комбінації з термінами «захворювання ока», «очні хвороби», «клітини сітківки», «оксидативний стрес», «активні форми кисню (АФК)», «вікова макулярна дегенерація», «ВМД», «глаукома», «катаракта», «діабетична ретинопатія», «інфекція рогівки», «вітреоретинопатія», «епігенетичний» та «клінічні дослідження». Пошук обмежувався дослідженнями, викладеними англійською мовою.

Оригінальний текст зі списком літератури шукайте на reverse.com.ua

References

1. Pascolini, D.; Mariotti, S.P. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br. J. Ophthalmol.* 2012, 96, 614–618.
2. Ghiringhelli, F.; Rebe, C.; Hichami, A.; Delmas, D. Immunomodulation and anti-inflammatory roles of polyphenols as anticancer agents. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2012, 12, 852–873.
3. Afaq, F.; Adhami, V.M.; Ahmad, N.; Mukhtar, H. Botanical antioxidants for chemoprevention of photocarcinogenesis. *Front. Biosci.* 2002, 7, d784–d792.
4. Delmas, D.; Xiao, J. Natural Polyphenols Properties: Chemopreventive and Chemosensitizing Activities. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2012, 12, 835.
5. Delmas, D.; Jannin, B.; Latruffe, N. Resveratrol: Preventing properties against vascular alterations and ageing. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005, 49, 377–395.
6. Delmas, D.; Limagne, E.; Ghiringhelli, F.; Aires, V. Immune Th17 lymphocytes play a critical role in the multiple beneficial properties of resveratrol. *Food. Chem. Toxicol.* 2020, 137, 111091.
7. Delmas, D.; Solary, E.; Latruffe, N. Resveratrol, a phytochemical inducer of multiple cell death pathways: Apoptosis, autophagy and mitotic catastrophe. *Curr. Med. Chem.* 2011, 18, 1100–1121.
8. Baur, J.A.; Sinclair, D.A. Therapeutic potential of resveratrol: The in vivo evidence. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2006, 5, 493–506.
9. Takaoka, M. Of the phenolic substances of white hellebore (*Veratrum grandiflorum* Loes. fil.). *J. Fac. Sci. Hokkaido Imp. Univ.* 1940, 3, 1–16. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1295 22 of 29.
10. Lanz, T.; Tropf, S.; Marner, F.J.; Schroder, J.; Schroder, G. The role of cysteines in polyketide synthases. Site-directed mutagenesis of resveratrol and chalcone synthases, two key enzymes in different plant-specific pathways. *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 9971–9976.
11. Hanawa, F.; Tahara, S.; Mizutani, J. Antifungal stress compounds from *Veratrum grandiflorum* leaves treated with cupric chloride. *Phytochemistry* 1992, 31, 3005–3007.
12. Chung, M.I.; Teng, C.M.; Cheng, K.L.; Ko, F.N.; Lin, C.N. An antiplatelet principle of *Veratrum formosanum*. *Planta Med.* 1992, 58, 274–276.
13. Nomura, S.; Kanagawa, H.; Makimoto, A. Chemical constituents of polygonaceous plants. I. Studies on the components of Ko-jo-kon. (*Polygonum cuspidatum* SIEB et ZUCC). *Yakugaku Zasshi* 1963, 83, 988–990.
14. Kubo, M.; Kimura, Y.; Shin, H.; Haneda, T.; Tani, T.; Namba, K. Studies on the antifungal substance of crude drug (II). On the roots of *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. (*Polygonaceae*). *Shoyakugaku Zashi* 1981, 35, 58–61.
15. Hathway, D.E.; Seakins, J.W. Hydroxystilbenes of *Eucalyptus wandoo*. *Biochem. J.* 1959, 72, 369–374.
16. Hillis, W.; Hart, J.; Yazaki, Y. Polyphenols of *Eucalyptus sideroxylon* wood. *Phytochemistry* 1974, 13, 1591–1595.
17. Rolfs, C.; Kindl, H. Stilbene synthase and chalcone synthase. Two different constitutive enzymes in cultured cells of *Picea excels.* *Plant Physiol.* 1974, 75, 489–492.
18. Anjaneyulu, A.; Reddy, A.; Reddy, D.; Ward, R.; Adhikesavalu, D.; Cameron, T. Prachin: A new dibenzo (2,3-6,7) oxepin derivative from *Bauhinia racemosa* lamk. *Tetrahedron* 1984, 40, 4245–4252.
19. Kumar, R.; Jyostna, D.; Krupadanam, G.; Srimannarayana, G. Phenanthrene and stilbenes from *Pterolobium hexapetalum*. *Phytochemistry* 1988, 27, 3625–3626.
20. Ingham, J. 3,5,40 -Trihydroxystilbene as a phytoalexin from groundnuts (*Arachis hypogaea*). *Phytochemistry* 1976, 15, 1791–1793.
21. Rolfs, C.; Fritze-meier, K.; Kindl, H. Cultured cells of *arachis hypogaea* susceptible to induction of stilbene synthase (resveratrol-forming). *Plant Cell Rep.* 1981, 1, 83–85.

22. Fritzemeier, K.; Rolfs, C.; Pfau, J.; Kindl, H. Action of ultraviolet-C on stilbene formation in callus of *Arachis hypogaea*. *Planta* 1983, 159, 25–29.
23. Schoppner, A.; Kindl, H. Purification and properties of a stilbene synthase from induced cell suspension cultures of peanut. *J. Biol. Chem.* 1984, 259, 6806–6811.
24. Ibern-Gomez, M.; Roig-Perez, S.; Lamuela-Raventos, R.M.; de la Torre-Boronat, M.C. Resveratrol and piceid levels in natural and blended peanut butters. *J. Agric. Food Chem.* 2000, 48, 6352–6354.
25. Langcake, P.; Pryce, R.J. A new class of phytoalexins from grapevines. *Experientia* 1977, 33, 151–152.
26. Langcake, P.; Cornford, C.; Pryce, R. Identification of pterostilbene as a phytoalexin from *Vitis vinifera* leaves. *Phytochemistry* 1979, 66, 1025–1027.
27. Langcake, P.; Pryce, R. The production of resveratrol and the viniferins by grapevines in response to ultra-violet irradiation. *Phytochemistry* 1977, 16, 1193–1196.
28. Jeandet, P.; Bessis, R.; Maume, B.; Sbaghi, M. Analysis of resveratrol in selected California wines by a new HPLC method. *J. Wine Res.* 1993, 4, 79–85.
29. Hoos, G.; Blaich, R. Metabolism of stilbene phytoalexins in grapevines: Oxidation of resveratrol in single cell culture. *VITIS J. Grapevine Res.* 1988, 27, 1–12.
30. Jeandet, P.; Bessis, R.; Sbaghi, M.; Meunier, P. Occurrence of a resveratrol- β -D-glucoside in wine. *VITIS J. Grapevine Res.* 1994, 33, 183–184.
31. Waterhouse, A.; Lamuela-Raventos, R. The occurrence of piceid, a stilbene glucoside in grape berries. *Phytochemistry* 1994, 37, 571–573.
32. Goldberg, D.; Karumanchiri, A.; Diamandis, E.; Soleas, G. The assay of resveratrol glycosides and isomers in wine by directinjection HPLC. *J. Chromatogr. A* 1995, 708, 89–98.
33. Callemien, D.; Jerkovic, V.; Rozenberg, R.; Collin, S. Hop as an Interesting Source of Resveratrol for Brewers: Optimization of the Extraction and Quantitative Study by Liquid Chromatography/Atmospheric Pressure Chemical Ionization Tandem Mass Spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* 2005, 53, 424–429.
34. Burns, J.; Yokota, T.; Ashihara, H.; Lean, M.E.; Crozier, A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. *J. Agric. Food Chem.* 2002, 50, 3337–3340.
35. Careri, M.; Corradini, C.; Elviri, L.; Nicoletti, I.; Zagnoni, I. Direct HPLC analysis of quercetin and trans-resveratrol in red wine, grape, and winemaking byproducts. *J. Agric. Food Chem.* 2003, 51, 5226–5231.
36. Lyons, M.M.; Yu, C.; Toma, R.B.; Cho, S.Y.; Reiboldt, W.; Lee, J.; van Breemen, R.B. Resveratrol in raw and baked blueberries and bilberries. *J. Agric. Food Chem.* 2003, 51, 5867–5870.
37. Kris-Etherton, P.M.; Keen, C.L. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. *Curr. Opin Lipidol.* 2002, 13, 41–49.
38. Jang, M.; Cai, L.; Udeani, G.O.; Slowing, K.V.; Thomas, C.F.; Beecher, C.W.; Fong, H.H.; Farnsworth, N.R.; Kinghorn, A.D.; Mehta, R.G.; et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997, 275, 218–220. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1295 23 of 29
39. Belguendouz, L.; Fremont, L.; Linard, A. Resveratrol inhibits metal ion-dependent and independent peroxidation of porcine low-density lipoproteins. *Biochem. Pharm.* 1997, 53, 1347–1355.
40. Fremont, L.; Belguendouz, L.; Delpal, S. Antioxidant activity of resveratrol and alcohol-free wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids. *Life Sci.* 1999, 64, 2511–2521.
41. Fauconneau, B.; Waffo-Teguo, P.; Huguet, F.; Barrier, L.; Decendit, A.; Merillon, J.M. Comparative study of radical scavenger and antioxidant properties of phenolic compounds from *Vitis vinifera* cell cultures using in vitro tests. *Life Sci.* 1997, 61, 2103–2110.

42. Orallo, F.; Alvarez, E.; Camina, M.; Leiro, J.M.; Gomez, E.; Fernandez, P. The possible implication of trans-Resveratrol in the cardioprotective effects of long-term moderate wine consumption. *Mol. Pharm.* 2002, 61, 294–302.
43. Leiro, J.; Alvarez, E.; Arranz, J.A.; Laguna, R.; Uriarte, E.; Orallo, F. Effects of cis-resveratrol on inflammatory murine macrophages: Antioxidant activity and down-regulation of inflammatory genes. *J. Leukoc Biol.* 2004, 75, 1156–1165.
44. Shigematsu, S.; Ishida, S.; Hara, M.; Takahashi, N.; Yoshimatsu, H.; Sakata, T.; Korthuis, R.J. Resveratrol, a red wine constituent polyphenol, prevents superoxide-dependent inflammatory responses induced by ischemia/reperfusion, platelet-activating factor, or oxidants. *Free Radic. Biol. Med.* 2003, 34, 810–817.
45. Zhong, M.; Cheng, G.F.; Wang, W.J.; Guo, Y.; Zhu, X.Y.; Zhang, J.T. Inhibitory effect of resveratrol on interleukin 6 release by stimulated peritoneal macrophages of mice. *Phytomedicine* 1999, 6, 79–84.
46. Feng, Y.H.; Zou, J.P.; Li, X.Y. Effects of resveratrol and ethanol on production of pro-inflammatory factors from endotoxin activated murine macrophages. *Acta Pharm. Sin.* 2002, 23, 1002–1006.
47. Pace-Asciak, C.R.; Rounova, O.; Hahn, S.E.; Diamandis, E.P.; Goldberg, D.M. Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. *Clin. Chim. Acta* 1996, 246, 163–182.
48. Olas, B.; Wachowicz, B.; Stochmal, A.; Oleszek, W. Anti-platelet effects of different phenolic compounds from *Yucca schidigera* Roetzl. bark. *Platelets* 2002, 13, 167–173.
49. Bertelli, A.A.; Giovannini, L.; Giannesi, D.; Migliori, M.; Bernini, W.; Fregoni, M.; Bertelli, A. Antiplatelet activity of synthetic and natural resveratrol in red wine. *Int. J. Tissue React.* 1995, 17, 1–3.
50. Delmas, D.; Lancon, A.; Colin, D.; Jannin, B.; Latruffe, N. Resveratrol as a chemopreventive agent: A promising molecule for fighting cancer. *Curr. Drug. Targets* 2006, 7, 423–442.
51. Han, L.; Zhou, R.; Niu, J.; McNutt, M.A.; Wang, P.; Tong, T. SIRT1 is regulated by a PPAR γ -SIRT1 negative feedback loop associated with senescence. *Nucleic Acids Res.* 2010, 38, 7458–7471.
52. Khan, R.S.; Fonseca-Kelly, Z.; Callinan, C.; Zuo, L.; Sachdeva, M.M.; Shindler, K.S. SIRT1 activating compounds reduce oxidative stress and prevent cell death in neuronal cells. *Front. Cell Neurosci.* 2012, 6, 63.
53. Klein, R.; Peto, T.; Bird, A.; Vannewkirk, M.R. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2004, 137, 486–495.
54. AREDS. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmology* 2000, 107, 2224–2232.
55. Seddon, J.M.; Willett, W.C.; Speizer, F.E.; Hankinson, S.E. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996, 276, 1141–1146.
56. Cackett, P.; Yeo, I.; Cheung, C.M.; Vithana, E.N.; Wong, D.; Tay, W.T.; Tai, E.S.; Aung, T.; Wong, T.Y. Relationship of smoking and cardiovascular risk factors with polypoidal choroidal vasculopathy and age-related macular degeneration in Chinese persons. *Ophthalmology* 2011, 118, 846–852.
57. Seddon, J.M.; George, S.; Rosner, B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty acid intake, and associations with age-related macular degeneration: The US Twin Study of Age-Related Macular Degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 2006, 124, 995–1001.
58. Seddon, J.M.; Cote, J.; Davis, N.; Rosner, B. Progression of age-related macular degeneration: Association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch. Ophthalmol.* 2003, 121, 785–792.
59. Chen, Y.; Bedell, M.; Zhang, K. Age-related macular degeneration: Genetic and environmental factors of disease. *Mol. Interv.* 2010, 10, 271–281.
60. Jarrett, S.G.; Boulton, M.E. Consequences of oxidative stress in age-related macular degeneration. *Mol. Asp. Med.* 2012, 33, 399–417.
61. Cai, J.; Nelson, K.C.; Wu, M.; Sternberg, P., Jr.; Jones, D.P. Oxidative damage and protection of the RPE. *Prog. Retin. Eye Res.* 2000, 19, 205–221.

62. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch. Ophthalmol.* 2001, 119, 1417–1436.
63. King, R.E.; Kent, K.D.; Bomser, J.A. Resveratrol reduces oxidation and proliferation of human retinal pigment epithelial cells via extracellular signal-regulated kinase inhibition. *Chem. Biol. Interact* 2005, 151, 143–149.
64. Yang, Y.; Wu, Z.Z.; Cheng, Y.L.; Lin, W.; Qu, C. Resveratrol protects against oxidative damage of retinal pigment epithelium cells by modulating SOD/MDA activity and activating Bcl-2 expression. *Eur. Rev. Med. Pharm. Sci* 2019, 23, 378–388.
65. Sheu, S.J.; Liu, N.C.; Chen, J.L. Resveratrol protects human retinal pigment epithelial cells from acrolein-induced damage. *J. Ocul. Pharm.* 2010, 26, 231–236. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1295 24 of 29
66. Mimura, T.; Kaji, Y.; Noma, H.; Funatsu, H.; Okamoto, S. The role of SIRT1 in ocular aging. *Exp. Eye Res.* 2013, 116C, 17–26.
67. Bhattarai, N.; Korhonen, E.; Toppila, M.; Koskela, A.; Kaarniranta, K.; Mysore, Y.; Kauppinen, A. Resvega Alleviates Hydroquinone-Induced Oxidative Stress in ARPE-19 Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 2066.
68. Neal, S.E.; Buehne, K.L.; Besley, N.A.; Yang, P.; Silinski, P.; Hong, J.; Ryde, I.T.; Meyer, J.N.; Jaffe, G.J. Resveratrol Protects Against Hydroquinone-Induced Oxidative Threat in Retinal Pigment Epithelial Cells. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020, 61, 32.
69. Sheu, S.J.; Liu, N.C.; Ou, C.C.; Bee, Y.S.; Chen, S.C.; Lin, H.C.; Chan, J.Y. Resveratrol stimulates mitochondrial bioenergetics to protect retinal pigment epithelial cells from oxidative damage. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013, 54, 6426–6438.
70. Chan, C.M.; Huang, C.H.; Li, H.J.; Hsiao, C.Y.; Su, C.C.; Lee, P.L.; Hung, C.F. Protective effects of resveratrol against UVA-induced damage in ARPE19 cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 5789–5802.
71. Dugas, B.; Charbonnier, S.; Baarine, M.; Ragot, K.; Delmas, D.; Menetrier, F.; Lherminier, J.; Malvitte, L.; Khalfaoui, T.; Bron, A.; et al. Effects of oxysterols on cell viability, inflammatory cytokines, VEGF, and reactive oxygen species production on human retinal cells: Cytoprotective effects and prevention of VEGF secretion by resveratrol. *Eur. J. Nutr.* 2010, 49, 435–446.
72. Vayssiere, J.L.; Petit, P.X.; Risler, Y.; Mignotte, B. Commitment to apoptosis is associated with changes in mitochondrial biogenesis and activity in cell lines conditionally immortalized with simian virus 40. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 11752–11756.
73. Zamzami, N.; Marchetti, P.; Castedo, M.; Zanin, C.; Vayssiere, J.L.; Petit, P.X.; Kroemer, G. Reduction in mitochondrial potential constitutes an early irreversible step of programmed lymphocyte death in vivo. *J. Exp. Med.* 1995, 181, 1661–1672.
74. Wallace, D.C. Mitochondrial diseases in man and mouse. *Science* 1999, 283, 1482–1488.
75. Zini, R.; Morin, C.; Bertelli, A.; Bertelli, A.A.; Tillement, J.P. Effects of resveratrol on the rat brain respiratory chain. *Drugs Exp. Clin. Res.* 1999, 25, 87–97.
76. Yen, G.C.; Duh, P.D.; Lin, C.W. Effects of resveratrol and 4-hexylresorcinol on hydrogen peroxide-induced oxidative DNA damage in human lymphocytes. *Free Radic Res.* 2003, 37, 509–514.
77. Kampa, M.; Hatzoglou, A.; Notas, G.; Damianaki, A.; Bakogeorgou, E.; Gemetzi, C.; Kouroumalis, E.; Martin, P.M.; Castanas, E. Wine antioxidant polyphenols inhibit the proliferation of human prostate cancer cell lines. *Nutr. Cancer* 2000, 37, 223–233.
78. Sainz, R.M.; Mayo, J.C.; Tan, D.X.; Lopez-Burillo, S.; Natarajan, M.; Reiter, R.J. Antioxidant activity of melatonin in Chinese hamster ovarian cells: Changes in cellular proliferation and differentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003, 302, 625–634.

79. Lopez-Burillo, S.; Tan, D.X.; Mayo, J.C.; Sainz, R.M.; Manchester, L.C.; Reiter, R.J. Melatonin, xanthurenic acid, resveratrol, EGCG, vitamin C and alpha-lipoic acid differentially reduce oxidative DNA damage induced by Fenton reagents: A study of their individual and synergistic actions. *J. Pineal Res.* 2003, 34, 269–277.
80. Kasdallah-Grissa, A.; Mornagui, B.; Aouani, E.; Hammami, M.; El May, M.; Gharbi, N.; Kamoun, A.; El-Fazaa, S. Resveratrol, a red wine polyphenol, attenuates ethanol-induced oxidative stress in rat liver. *Life Sci.* 2006, 80, 1033–1039.
81. Hu, Y.; Rahlfs, S.; Mersch-Sundermann, V.; Becker, K. Resveratrol modulates mRNA transcripts of genes related to redox metabolism and cell proliferation in non-small-cell lung carcinoma cells. *Biol. Chem.* 2007, 388, 207–219.
82. Sengottuvelan, M.; Deeptha, K.; Nalini, N. Resveratrol ameliorates DNA damage, prooxidant and antioxidant imbalance in 1,2-dimethylhydrazine induced rat colon carcinogenesis. *Chem. Biol. Interact.* 2009, 181, 193–201.
83. Sengottuvelan, M.; Senthilkumar, R.; Nalini, N. Modulatory influence of dietary resveratrol during different phases of 1,2-dimethylhydrazine induced mucosal lipid-peroxidation, antioxidant status and aberrant crypt foci development in rat colon carcinogenesis. *Biochim. Biophys. Acta* 2006, 1760, 1175–1183.
84. Sener, G.; Topaloglu, N.; Ozer Sehirli, A.; Ercan, F.; Gedik, N. Resveratrol alleviates bleomycin-induced lung injury in rats. *Pulm. Pharm.* 2006, 20, 642–649.
85. Jeganathan, V.S.; Wang, J.J.; Wong, T.Y. Ocular associations of diabetes other than diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2008, 31, 1905–1912.
86. Bhatt, J.K.; Thomas, S.; Nanjan, M.J. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Res.* 2012, 32, 537–541.
87. Poulsen, M.M.; Vestergaard, P.F.; Clasen, B.F.; Radko, Y.; Christensen, L.P.; Stodkilde-Jorgensen, H.; Moller, N.; Jessen, N.; Pedersen, S.B.; Jorgensen, J.O. High-dose resveratrol supplementation in obese men: An investigator-initiated, randomized, placebo-controlled clinical trial of substrate metabolism, insulin sensitivity, and body composition. *Diabetes* 2013, 62, 1186–1195.
88. Timmers, S.; Konings, E.; Bilet, L.; Houtkooper, R.H.; van de Weijer, T.; Goossens, G.H.; Hoeks, J.; van der Krieken, S.; Ryu, D.; Kersten, S.; et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 2011, 14, 612–622.
89. Yoshino, J.; Conte, C.; Fontana, L.; Mittendorfer, B.; Imai, S.; Schechtman, K.B.; Gu, C.; Kunz, I.; Rossi Fanelli, F.; Patterson, B.W.; et al. Resveratrol supplementation does not improve metabolic function in nonobese women with normal glucose tolerance. *Cell Metab.* 2012, 16, 658–664. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1295 25 of 29/
90. Crandall, J.P.; Oram, V.; Trandafirescu, G.; Reid, M.; Kishore, P.; Hawkins, M.; Cohen, H.W.; Barzilai, N. Pilot study of resveratrol in older adults with impaired glucose tolerance. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2012, 67, 1307–1312.
91. Brasnyo, P.; Molnar, G.A.; Mohas, M.; Marko, L.; Laczy, B.; Cseh, J.; Mikolas, E.; Szijarto, I.A.; Merei, A.; Halmai, R.; et al. Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br. J. Nutr.* 2011, 106, 383–389.
92. Morselli, E.; Maiuri, M.C.; Markaki, M.; Megalou, E.; Pasparaki, A.; Palikaras, K.; Criollo, A.; Galluzzi, L.; Malik, S.A.; Vitale, I.; et al. The life span-prolonging effect of sirtuin-1 is mediated by autophagy. *Autophagy* 2010, 6, 186–188.
93. Gurusamy, N.; Lekli, I.; Mukherjee, S.; Ray, D.; Ahsan, M.K.; Gherghiceanu, M.; Popescu, L.M.; Das, D.K. Cardioprotection by resveratrol: A novel mechanism via autophagy involving the mTORC2 pathway. *Cardiovasc Res.* 2010, 86, 103–112.
94. Josifovska, N.; Albert, R.; Nagymihaly, R.; Lytvynchuk, L.; Moe, M.C.; Kaarniranta, K.; Vereb, Z.J.; Petrovski, G. Resveratrol as Inducer of Autophagy, Pro-Survival, and Anti-Inflammatory Stimuli in Cultured Human RPE Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 813.
95. Koskela, A.; Reinisalo, M.; Petrovski, G.; Sinha, D.; Olmiere, C.; Karjalainen, R.; Kaarniranta, K. Nutraceuical with Resveratrol and Omega-3 Fatty Acids Induces Autophagy in ARPE-19 Cells. *Nutrients* 2016, 8, 284.

96. Alaimo, A.; Di Santo, M.C.; Dominguez Rubio, A.P.; Chaufan, G.; Garcia Linares, G.; Perez, O.E. Toxic effects of A2E in human ARPE-19 cells were prevented by resveratrol: A potential nutritional bioactive for age-related macular degeneration treatment. *Arch. Toxicol.* 2020, 94, 553–572.
97. Kang, J.H.; Choung, S.Y. Protective effects of resveratrol and its analogs on age-related macular degeneration in vitro. *Arch. Pharm. Res.* 2016, 39, 1703–1715.
98. Limagne, E.; Lancon, A.; Delmas, D.; Cherkaoui-Malki, M.; Latruffe, N. Resveratrol Interferes with IL1-beta-Induced Pro-Inflammatory Paracrine Interaction between Primary Chondrocytes and Macrophages. *Nutrients* 2016, 8, 280.
99. Parmeggiani, F.; Romano, M.R.; Costagliola, C.; Semeraro, F.; Incorvaia, C.; D'Angelo, S.; Perri, P.; De Palma, P.; De Nadai, K.; Sebastiani, A. Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration. *Mediat. Inflamm.* 2012, 2012, 546786.
100. Chen, J.; Smith, L.E. Protective inflammasome activation in AMD. *Nat. Med.* 2012, 18, 658–660.
101. Rosenbaum, J.T. Eyeing macular degeneration—Few inflammatory remarks. *N. Engl. J. Med.* 2012, 367, 768–770.
102. Losso, J.N.; Truax, R.E.; Richard, G. trans-resveratrol inhibits hyperglycemia-induced inflammation and connexin downregulation in retinal pigment epithelial cells. *J. Agric. Food Chem.* 2010, 58, 8246–8252.
103. Kutty, R.K.; Samuel, W.; Abay, R.; Cherukuri, A.; Nagineni, C.N.; Duncan, T.; Jaworski, C.; Vijayasarathy, C.; Redmond, T.M. Resveratrol attenuates CXCL11 expression induced by proinflammatory cytokines in retinal pigment epithelial cells. *Cytokine* 2015, 74, 335–338.
104. Qin, S.; Lu, Y.; Rodrigues, G.A. Resveratrol protects RPE cells from sodium iodate by modulating PPARalpha and PPARdelta. *Exp. Eye Res.* 2014, 118, 100–108.
105. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor and age-related macular degeneration: From basic science to therapy. *Nat. Med.* 2010, 16, 1107–1111.
106. Kim, Y.H.; Kim, Y.S.; Roh, G.S.; Choi, W.S.; Cho, G.J. Resveratrol blocks diabetes-induced early vascular lesions and vascular endothelial growth factor induction in mouse retinas. *Acta Ophthalmol.* 2011, 89, e31–e37.
107. Nagineni, C.N.; Raju, R.; Nagineni, K.K.; Kommineni, V.K.; Cherukuri, A.; Kutty, R.K.; Hooks, J.J.; Detrick, B. Resveratrol Suppresses Expression of VEGF by Human Retinal Pigment Epithelial Cells: Potential Nutraceutical for Age-related Macular Degeneration. *Aging Dis.* 2014, 5, 88–100.
108. Balaiya, S.; Murthy, R.K.; Chalam, K.V. Resveratrol inhibits proliferation of hypoxic choroidal vascular endothelial cells. *Mol. Vis.* 2013, 19, 2385–2392.
109. Nagai, N.; Kubota, S.; Tsubota, K.; Ozawa, Y. Resveratrol prevents the development of choroidal neovascularization by modulating AMP-activated protein kinase in macrophages and other cell types. *J. Nutr. Biochem.* 2014, 25, 1218–1225.
110. Quigley, H.A.; Broman, A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 2006, 90, 262–267.
111. Barkana, Y.; Dorairaj, S. Re: Tham et al.: Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis (*Ophthalmology* 2014;121:2081-90). *Ophthalmology* 2015, 122, e40–e41.
112. Hecht, I.; Achiron, A.; Man, V.; Burgansky-Eliash, Z. Modifiable factors in the management of glaucoma: A systematic review of current evidence. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2017, 255, 789–796.
113. Bola, C.; Bartlett, H.; Eperjesi, F. Resveratrol and the eye: Activity and molecular mechanisms. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014, 252, 699–713.
114. Cao, K.; Ishida, T.; Fang, Y.; Shinohara, K.; Li, X.; Nagaoka, N.; Ohno-Matsui, K.; Yoshida, T. Protection of the Retinal Ganglion Cells: Intravitreal Injection of Resveratrol in Mouse Model of Ocular Hypertension. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020, 61, 13.
115. Zhang, X.; Feng, Y.; Wang, Y.; Wang, J.; Xiang, D.; Niu, W.; Yuan, F. Resveratrol ameliorates disorders of mitochondrial biogenesis and dynamics in a rat chronic ocular hypertension model. *Life Sci.* 2018, 207, 234–245.

116. Ammar, D.A.; Hamweyah, K.M.; Kahook, M.Y. Antioxidants Protect Trabecular Meshwork Cells from Hydrogen Peroxide-Induced Cell Death. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2012, 1, 4. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1295–26 of 29
117. Ghosh, A.K.; Rao, V.R.; Wisniewski, V.J.; Zigrossi, A.D.; Floss, J.; Koulen, P.; Stubbs, E.B., Jr.; Kaja, S. Differential Activation of Glioprotective Intracellular Signaling Pathways in Primary Optic Nerve Head Astrocytes after Treatment with Different Classes of Antioxidants. *Antioxidants (Basel)* 2020, 9, 324.
118. Chen, S.; Fan, Q.; Li, A.; Liao, D.; Ge, J.; Laties, A.M.; Zhang, X. Dynamic mobilization of PGC-1 α mediates mitochondrial biogenesis for the protection of RGC-5 cells by resveratrol during serum deprivation. *Apoptosis* 2013, 18, 786–799.
119. Goyal, A.; Srivastava, A.; Sihota, R.; Kaur, J. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr. Eye Res.* 2014, 39, 823–829.
120. Abu-Amero, K.K.; Kondkar, A.A.; Chalam, K.V. Resveratrol and Ophthalmic Diseases. *Nutrients* 2016, 8, 200.
121. Pang, Y.; Qin, M.; Hu, P.; Ji, K.; Xiao, R.; Sun, N.; Pan, X.; Zhang, X. Resveratrol protects retinal ganglion cells against ischemia induced damage by increasing Opa1 expression. *Int. J. Mol. Med.* 2020, 46, 1707–1720.
122. Yu, Z.; Yanxia, H.; Limin, G.; Yun, Z.; Mingxuan, Z.; Fuyao, X.; Cheng, T.; Jufang, H.; Dan, C. Melatonin alleviates pyroptosis of retinal neurons following acute intraocular hypertension. *Cns Neurol. Disord. Drug Targets* 2020.
123. Seong, H.; Ryu, J.; Yoo, W.S.; Kim, S.J.; Han, Y.S.; Park, J.M.; Kang, S.S.; Seo, S.W. Resveratrol Ameliorates Retinal Ischemia/Reperfusion Injury in C57BL/6J Mice via Downregulation of Caspase-3. *Curr. Eye Res.* 2017, 42, 1650–1658.
124. Luo, H.; Zhuang, J.; Hu, P.; Ye, W.; Chen, S.; Pang, Y.; Li, N.; Deng, C.; Zhang, X. Resveratrol Delays Retinal Ganglion Cell Loss and Attenuates Gliosis-Related Inflammation from Ischemia-Reperfusion Injury. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018, 59, 3879–3888.
125. Lindsey, J.D.; Duong-Polk, K.X.; Hammond, D.; Leung, C.K.; Weinreb, R.N. Protection of injured retinal ganglion cell dendrites and unfolded protein response resolution after long-term dietary resveratrol. *Neurobiol. Aging* 2015, 36, 1969–1981.
126. Pasovic, L.; Eidet, J.R.; Lyberg, T.; Messelt, E.B.; Aabel, P.; Utheim, T.P. Antioxidants Improve the Viability of Stored Adult Retinal Pigment Epithelial-19 Cultures. *Ophthalmol* 2014, 3, 49–61.
127. Avotri, S.; Eatman, D.; Russell-Randall, K. Effects of Resveratrol on Inflammatory Biomarkers in Glaucomatous Human Trabecular Meshwork Cells. *Nutrients* 2019, 11, 984.
128. Luna, C.; Li, G.; Liton, P.B.; Qiu, J.; Epstein, D.L.; Challa, P.; Gonzalez, P. Resveratrol prevents the expression of glaucoma markers induced by chronic oxidative stress in trabecular meshwork cells. *Food Chem. Toxicol.* 2009, 47, 198–204.
129. Razali, N.; Agarwal, R.; Agarwal, P.; Tripathy, M.; Kapitonova, M.Y.; Kutty, M.K.; Smirnov, A.; Khalid, Z.; Ismail, N.M. Topical trans-resveratrol ameliorates steroid-induced anterior and posterior segment changes in rats. *Exp. Eye Res.* 2016, 143, 9–16.
130. Razali, N.; Agarwal, R.; Agarwal, P.; Kumar, S.; Tripathy, M.; Vasudevan, S.; Crowston, J.G.; Ismail, N.M. Role of adenosine receptors in resveratrol-induced intraocular pressure lowering in rats with steroid-induced ocular hypertension. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015, 43, 54–66.
131. Pearson, K.J.; Baur, J.A.; Lewis, K.N.; Peshkin, L.; Price, N.L.; Labinskyy, N.; Swindell, W.R.; Kamara, D.; Minor, R.K.; Perez, E.; et al. Resveratrol delays age-related deterioration and mimics transcriptional aspects of dietary restriction without extending life span. *Cell Metab.* 2008, 8, 157–168.
132. Singh, A.; Bodakhe, S.H. Resveratrol delay the cataract formation against naphthalene-induced experimental cataract in the albino rats. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2020, 34, e22420.
133. Smith, A.J.O.; Eldred, J.A.; Wormstone, I.M. Resveratrol Inhibits Wound Healing and Lens Fibrosis: A Putative Candidate for Posterior Capsule Opacification Prevention. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019, 60, 3863–3877. 134. Zheng, T.; Lu, Y. SIRT1 Protects Human Lens Epithelial Cells against Oxidative Stress by Inhibiting p53-Dependent Apoptosis. *Curr. Eye Res.* 2016, 41, 1068–1075.

135. Semeraro, F.; Morescalchi, F.; Cancarini, A.; Russo, A.; Rezzola, S.; Costagliola, C. Diabetic retinopathy, a vascular and inflammatory disease: Therapeutic implications. *Diabetes Metab.* 2019, 45, 517–527.
136. Al-Shabrawey, M.; Smith, S. Prediction of diabetic retinopathy: Role of oxidative stress and relevance of apoptotic biomarkers. *EPMA J.* 2010, 1, 56–72.
137. Li, J.; Yu, S.; Ying, J.; Shi, T.; Wang, P. Resveratrol Prevents ROS-Induced Apoptosis in High Glucose-Treated Retinal Capillary Endothelial Cells via the Activation of AMPK/Sirt1/PGC-1 α Pathway. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2017, 2017, 7584691.
138. Fathalipour, M.; Eghtedari, M.; Borges, F.; Silva, T.; Moosavi, F.; Firuzi, O.; Mirkhani, H. Caffeic Acid Alkyl Amide Derivatives Ameliorate Oxidative Stress and Modulate ERK1/2 and AKT Signaling Pathways in a Rat Model of Diabetic Retinopathy. *Chem. Biodivers* 2019, 16, e1900405.
139. Soufi, F.G.; Mohammad-Nejad, D.; Ahmadi, H. Resveratrol improves diabetic retinopathy possibly through oxidative stress-nuclear factor kappaB-apoptosis pathway. *Pharm. Rep.* 2012, 64, 1505–1514.
140. Yar, A.S.; Menevse, S.; Dogan, I.; Alp, E.; Ergin, V.; Cumaoglu, A.; Aricioglu, A.; Ekmekci, A.; Menevse, A. Investigation of ocular neovascularization-related genes and oxidative stress in diabetic rat eye tissues after resveratrol treatment. *J. Med. Food* 2012, 15, 391–398.
141. Reiter, C.E.; Wu, X.; Sandirasegarane, L.; Nakamura, M.; Gilbert, K.A.; Singh, R.S.; Fort, P.E.; Antonetti, D.A.; Gardner, T.W. Diabetes reduces basal retinal insulin receptor signaling: Reversal with systemic and local insulin. *Diabetes* 2006, 55, 1148–1156. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1295 27 of 29.
142. Mohammad, G.; Abdelaziz, G.M.; Siddiquei, M.M.; Ahmad, A.; De Hertogh, G.; Abu El-Asrar, A.M. Cross-Talk between Sirtuin 1 and the Proinflammatory Mediator High-Mobility Group Box-1 in the Regulation of Blood-Retinal Barrier Breakdown in Diabetic Retinopathy. *Curr. Eye Res.* 2019, 44, 1133–1143.
143. Chen, Y.; Meng, J.; Li, H.; Wei, H.; Bi, F.; Liu, S.; Tang, K.; Guo, H.; Liu, W. Resveratrol exhibits an effect on attenuating retina inflammatory condition and damage of diabetic retinopathy via PON1. *Exp. Eye Res.* 2019, 181, 356–366.
144. Ghadiri Soufi, F.; Arbabi-Aval, E.; Rezaei Kanavi, M.; Ahmadi, H. Anti-inflammatory properties of resveratrol in the retinas of type 2 diabetic rats. *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* 2015, 42, 63–68.
145. Kowluru, R.A.; Santos, J.M.; Zhong, Q. Sirt1, a negative regulator of matrix metalloproteinase-9 in diabetic retinopathy. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014, 55, 5653–5660.
146. Higashi, Y.; Higashi, K.; Mori, A.; Sakamoto, K.; Ishii, K.; Nakahara, T. Anti-cataract Effect of Resveratrol in High-Glucose-Treated Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2018, 41, 1586–1592.
147. Ciddi, V.; Dodda, D. Therapeutic potential of resveratrol in diabetic complications: In vitro and in vivo studies. *Pharm. Rep.* 2014, 66, 799–803.
148. Li, G.; Luna, C.; Navarro, I.D.; Epstein, D.L.; Huang, W.; Gonzalez, P.; Challa, P. Resveratrol prevention of oxidative stress damage to lens epithelial cell cultures is mediated by forkhead box O activity. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011, 52, 4395–4401.
149. Zheng, Y.; Liu, Y.; Ge, J.; Wang, X.; Liu, L.; Bu, Z.; Liu, P. Resveratrol protects human lens epithelial cells against H₂O₂-induced oxidative stress by increasing catalase, SOD-1, and HO-1 expression. *Mol. Vis.* 2010, 16, 1467–1474.
150. Singh, A.; Bodakhe, S.H. Biochemical Evidence Indicates the Preventive Effect of Resveratrol and Nicotinamide in the Treatment of STZ-induced Diabetic Cataract. *Curr. Eye Res.* 2020, 1–12.
151. Zeng, K.; Wang, Y.; Yang, N.; Wang, D.; Li, S.; Ming, J.; Wang, J.; Yu, X.; Song, Y.; Zhou, X.; et al. Resveratrol Inhibits Diabetic-Induced Muller Cells Apoptosis through MicroRNA-29b/Specificity Protein 1 Pathway. *Mol. Neurobiol.* 2017, 54, 4000–4014.
152. Zeng, K.; Yang, N.; Wang, D.; Li, S.; Ming, J.; Wang, J.; Yu, X.; Song, Y.; Zhou, X.; Yang, Y. Resveratrol Prevents Retinal Dysfunction by Regulating Glutamate Transporters, Glutamine Synthetase Expression and Activity in Diabetic Retina. *Neurochem. Res.* 2016, 41, 1050–1064.

153. Nadeem, A.; Javaid, K.; Sami, W.; Zafar, A.; Jahan, S.; Zaman, S.; Nagi, A. Inverse relationship of serum IL-17 with type-II diabetes retinopathy. *Clin. Lab.* 2013, 59, 1311–1317.
154. Liu, S.; Lin, Y.U.; Liu, X. Protective effects of SIRT1 in patients with proliferative diabetic retinopathy via the inhibition of IL-17 expression. *Exp. Med.* 2016, 11, 257–262.
155. Limagne, E.; Thibaudin, M.; Euvrard, R.; Berger, H.; Chalons, P.; Vegan, F.; Humblin, E.; Boidot, R.; Rebe, C.; Derangere, V.; et al. Sirtuin-1 Activation Controls Tumor Growth by Impeding Th17 Differentiation via STAT3 Deacetylation. *Cell Rep.* 2017, 19, 746–759.
156. Charteris, D.G. Proliferative vitreoretinopathy: Pathobiology, surgical management, and adjunctive treatment. *Br. J. Ophthalmol.* 1995, 79, 953–960.
157. Chen, C.L.; Chen, Y.H.; Tai, M.C.; Liang, C.M.; Lu, D.W.; Chen, J.T. Resveratrol inhibits transforming growth factor-beta2-induced epithelial-to-mesenchymal transition in human retinal pigment epithelial cells by suppressing the Smad pathway. *Drug Des. Devel.* 2017, 11, 163–173.
158. Ishikawa, K.; He, S.; Terasaki, H.; Nazari, H.; Zhang, H.; Spee, C.; Kannan, R.; Hinton, D.R. Resveratrol inhibits epithelial-mesenchymal transition of retinal pigment epithelium and development of proliferative vitreoretinopathy. *Sci. Rep.* 2015, 5, 16386.
159. Chan, C.M.; Chang, H.H.; Wang, V.C.; Huang, C.L.; Hung, C.F. Inhibitory effects of resveratrol on PDGF-BB-induced retinal pigment epithelial cell migration via PDGFRbeta, PI3K/Akt and MAPK pathways. *PLoS ONE* 2013, 8, e56819.
160. Aqeel, Y.; Iqbal, J.; Siddiqui, R.; Gilani, A.H.; Khan, N.A. Anti-Acanthamoebic properties of resveratrol and demethoxycurcumin. *Exp. Parasitol.* 2012, 132, 519–523.
161. Chan, M.M. Antimicrobial effect of resveratrol on dermatophytes and bacterial pathogens of the skin. *Biochem. Pharm.* 2002, 63, 99–104.
162. Tsai, T.Y.; Chen, T.C.; Wang, I.J.; Yeh, C.Y.; Su, M.J.; Chen, R.H.; Tsai, T.H.; Hu, F.R. The effect of resveratrol on protecting corneal epithelial cells from cytotoxicity caused by moxifloxacin and benzalkonium chloride. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015, 56, 1575–1584.
163. Kubota, S.; Kurihara, T.; Ebinuma, M.; Kubota, M.; Yuki, K.; Sasaki, M.; Noda, K.; Ozawa, Y.; Oike, Y.; Ishida, S.; et al. Resveratrol prevents light-induced retinal degeneration via suppressing activator protein-1 activation. *Am. J. Pathol.* 2010, 177, 1725–1731.
164. Zhang, H.; He, S.; Spee, C.; Ishikawa, K.; Hinton, D.R. SIRT1 mediated inhibition of VEGF/VEGFR2 signaling by Resveratrol and its relevance to choroidal neovascularization. *Cytokine* 2015, 76, 549–552.
165. Maugeri, A.; Barchitta, M.; Mazzone, M.G.; Giuliano, F.; Basile, G.; Agodi, A. Resveratrol Modulates SIRT1 and DNMT Functions and Restores LINE-1 Methylation Levels in ARPE-19 Cells under Oxidative Stress and Inflammation. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 2118.
166. Peng, L.; Yuan, Z.; Ling, H.; Fukasawa, K.; Robertson, K.; Olashaw, N.; Koomen, J.; Chen, J.; Lane, W.S.; Seto, E. SIRT1 deacetylates the DNA methyltransferase 1 (DNMT1) protein and alters its activities. *Mol. Cell Biol.* 2011, 31, 4720–4734. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1295 28 of 29.
167. Kubota, S.; Ozawa, Y.; Kurihara, T.; Sasaki, M.; Yuki, K.; Miyake, S.; Noda, K.; Ishida, S.; Tsubota, K. Roles of AMP-activated protein kinase in diabetes-induced retinal inflammation. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011, 52, 9142–9148.
168. Michan, S.; Juan, A.M.; Hurst, C.G.; Cui, Z.; Evans, L.P.; Hatton, C.J.; Pei, D.T.; Ju, M.; Sinclair, D.A.; Smith, L.E.; et al. Sirtuin1 over-expression does not impact retinal vascular and neuronal degeneration in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *PLoS ONE* 2014, 9, e85031.
169. Kadiyala, C.S.; Zheng, L.; Du, Y.; Yohannes, E.; Kao, H.Y.; Miyagi, M.; Kern, T.S. Acetylation of retinal histones in diabetes increases inflammatory proteins: Effects of minocycline and manipulation of histone acetyltransferase (HAT) and histone deacetylase (HDAC). *J. Biol. Chem.* 2012, 287, 25869–25880.
170. Pandian, S.; Jeevanesan, V.; Ponnusamy, C.; Natesan, S. RES-loaded pegylated CS NPs: For efficient ocular delivery. *Int. J. Nanobiotechnol.* 2017, 11, 32–39.

171. Natesan, S.; Pandian, S.; Ponnusamy, C.; Palanichamy, R.; Muthusamy, S.; Kandasamy, R. Co-encapsulated resveratrol and quercetin in chitosan and peg modified chitosan nanoparticles: For efficient intra ocular pressure reduction. *Int. J. Biol. Macromol.* 2017, 104, 1837–1845.
172. Bhatt, P.; Fnu, G.; Bhatia, D.; Shahid, A.; Sutariya, V. Nanodelivery of Resveratrol-Loaded PLGA Nanoparticles for Age-Related Macular Degeneration. *AAPS PharmSciTech* 2020, 21, 291.
173. Rugina, D.; Ghiman, R.; Focsan, M.; Tabaran, F.; Copaciu, F.; Suci, M.; Pintea, A.; Astilean, S. Resveratrol-delivery vehicle with anti-VEGF activity carried to human retinal pigmented epithelial cells exposed to high-glucose induced conditions. *Colloids Surf. B Biointerfaces* 2019, 181, 66–75.
174. Vora, D.; Heruye, S.; Kumari, D.; Opere, C.; Chauhan, H. Preparation, Characterization and Antioxidant Evaluation of Poorly Soluble Polyphenol-Loaded Nanoparticles for Cataract Treatment. *AAPS PharmSciTech* 2019, 20, 163.
175. Valdes-Sanchez, L.; Garcia-Delgado, A.B.; Montero-Sanchez, A.; de la Cerda, B.; Lucas, R.; Penalver, P.; Morales, J.C.; Bhattacharya, S.S.; Diaz-Corrales, F.J. The Resveratrol Prodrug JC19 Delays Retinal Degeneration in rd10 Mice. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019, 1185, 457–462.
176. Ghanim, H.; Sia, C.L.; Korzeniewski, K.; Lohano, T.; Abuaysheh, S.; Marumganti, A.; Chaudhuri, A.; Dandona, P. A resveratrol and polyphenol preparation suppresses oxidative and inflammatory stress response to a high-fat, high-carbohydrate meal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, 1409–1414.
177. Lin, C.T.; Sun, X.Y.; Lin, A.X. Supplementation with high-dose trans-resveratrol improves ultrafiltration in peritoneal dialysis patients: A prospective, randomized, double-blind study. *Ren Fail.* 2016, 38, 214–221.
178. Richer, S.; Stiles, W.; Ulanski, L.; Carroll, D.; Podella, C. Observation of human retinal remodeling in octogenarians with a resveratrol based nutritional supplement. *Nutrients* 2013, 5, 1989–2005.
179. Richer, S.; Patel, S.; Sockanathan, S.; Ulanski, L.J., 2nd; Miller, L.; Podella, C. Resveratrol based oral nutritional supplement produces long-term beneficial effects on structure and visual function in human patients. *Nutrients* 2014, 6, 4404–4420.
180. Wang, S.; Moonasar, N.; Xiao, X.; Yin, T.; Weinreb, R.N.; Sun, X. Effect of Resveratrol-Based Nutritional Supplement on Choroidal Thickness: A Pilot Study. *Curr. Eye Res.* 2016, 41, 1339–1345.
181. Pirhan, D.; Yuksel, N.; Emre, E.; Cengiz, A.; Kursat Yildiz, D. Riluzole- and Resveratrol-Induced Delay of Retinal Ganglion Cell Death in an Experimental Model of Glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2016, 41, 59–69.
182. Subramani, M.; Ponnalagu, M.; Krishna, L.; Jeyabalan, N.; Chevour, P.; Sharma, A.; Jayadev, C.; Shetty, R.; Begum, N.; Archunan, G.; et al. Resveratrol reverses the adverse effects of bevacizumab on cultured ARPE-19 cells. *Sci. Rep.* 2017, 7, 12242.
183. Pozarowska, D.; Pozarowski, P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2016, 41, 311–316.
184. Kwong, T.Q.; Mohamed, M. Anti-vascular endothelial growth factor therapies in ophthalmology: Current use, controversies and the future. *Br. J. Clin. Pharm.* 2014, 78, 699–706.
185. Billard, C.; Izard, J.C.; Roman, V.; Kern, C.; Mathiot, C.; Mentz, F.; Kolb, J.P. Comparative antiproliferative and apoptotic effects of resveratrol, epsilon-viniferin and vine-shots derived polyphenols (vineatrols) on chronic B lymphocytic leukemia cells and normal human lymphocytes. *Leuk Lymphoma* 2002, 43, 1991–2002.
186. Clement, M.V.; Hirpara, J.L.; Chawdhury, S.H.; Pervaiz, S. Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, triggers CD95 signaling-dependent apoptosis in human tumor cells. *Blood* 1998, 92, 996–1002.
187. Lu, J.; Ho, C.H.; Ghai, G.; Chen, K.Y. Resveratrol analog, 3,4,5,4'-tetrahydroxystilbene, differentially induces pro-apoptotic p53/Bax gene expression and inhibits the growth of transformed cells but not their normal counterparts. *Carcinogenesis* 2001, 22, 321–328.
188. Colin, D.; Gimazane, A.; Lizard, G.; Izard, J.C.; Solary, E.; Latruffe, N.; Delmas, D. Effects of resveratrol analogs on cell cycle progression, cell cycle associated proteins and 5fluoro-uracil sensitivity in human derived colon cancer cells. *Int. J. Cancer* 2009, 124, 2780–2788.

189. Brown, V.A.; Patel, K.R.; Viskaduraki, M.; Crowell, J.A.; Perloff, M.; Booth, T.D.; Vasilinin, G.; Sen, A.; Schinas, A.M.; Piccirilli, G.; et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: Safety, pharmacokinetics, and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res.* 2010, 70, 9003–9011.
190. Walle, T.; Hsieh, F.; DeLegge, M.H.; Oatis, J.E., Jr.; Walle, U.K. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug. Metab. Dispos.* 2004, 32, 1377–1382. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 1295 29 of 29.
191. Boocock, D.J.; Faust, G.E.; Patel, K.R.; Schinas, A.M.; Brown, V.A.; Ducharme, M.P.; Booth, T.D.; Crowell, J.A.; Perloff, M.; Gescher, A.J.; et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2007, 16, 1246–1252.
192. Almeida, L.; Vaz-da-Silva, M.; Falcao, A.; Soares, E.; Costa, R.; Loureiro, A.I.; Fernandes-Lopes, C.; Rocha, J.F.; Nunes, T.; Wright, L.; et al. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. *Mol. Nutr. Food. Res.* 2009, 53, S7–S15.
193. Nunes, T.; Almeida, L.; Rocha, J.F.; Falcao, A.; Fernandes-Lopes, C.; Loureiro, A.I.; Wright, L.; Vaz-da-Silva, M.; Soares-da-Silva, P. Pharmacokinetics of trans-resveratrol following repeated administration in healthy elderly and young subjects. *J. Clin. Pharm.* 2009, 49, 1477–1482.
194. Wang, S.; Wang, Z.; Yang, S.; Yin, T.; Zhang, Y.; Qin, Y.; Weinreb, R.N.; Sun, X. Tissue Distribution of trans-Resveratrol and Its Metabolites after Oral Administration in Human Eyes. *J. Ophthalmol.* 2017, 2017, 4052094.