

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИФЕНОЛОВ ИЗ ДРЕВЕСНОГО СЫРЬЯ

А. Б. Шевелев¹✉, Е. П. Исакова², Е. В. Трубникова³, Н. Ла Порты⁴, Ш. Мартенс⁴, О. А. Медведева⁵, Д. В. Трубников⁶, Р. М. Акбаев⁷, Ю. К. Бирюкова⁸, М. В. Зылькова⁸, А. А. Лебедева¹, М. С. Смирнова¹, Ю. И. Дерябина²

¹ Институт общей генетики имени Н. И. Вавилова РАН, Москва

² Институт биохимии имени А. Н. Баха, ФИЦ Биотехнологии РАН, Москва

³ Курский государственный университет, Курск

⁴ Фонд имени Э. Маха, С. Микеле аль Адидже, Италия

⁵ Курский государственный медицинский университет, Курск

⁶ Курская государственная сельскохозяйственная академия имени И. И. Иванова, Курск

⁷ Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии — МВА имени К. И. Скрябина, Москва

⁸ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М. П. Чумакова РАН, Москва

В связи с выработкой патогенами лекарственной устойчивости к используемым антибиотикам поиск антимикробных агентов нового типа приобретает все большую актуальность. Растительные полифенолы — обширный и перспективный в борьбе с инфекционными заболеваниями класс соединений. Однако они почти не используются в медицинской практике, а результаты их биологических испытаний *in vivo* в литературе отсутствуют. Целью работы было провести сравнительное исследование антимикробной активности препаратов полифенолов ресвератрола (стильбен), дигидрокверцетина и дигидромерицетина (флавонолы), выделенных из коры и древесины хвойных пород, в отношении дерматофитов: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*. В тесте на подавление роста газона индикаторных культур в условиях радиальной диффузии из лунки установлено, что все три соединения проявляют высокую активность в отношении *S. aureus*: концентрации 0,22 мМ для дигидрокверцетина, 0,15 мМ для ресвератрола и 0,15 мМ для дигидромерицетина превышают предел эффективности. Напротив, в отношении *P. aeruginosa* и *C. albicans* даже максимально возможные с учетом растворимости концентрации полифенольных соединений 21,5 мМ, 15,5 мМ и 15,0 мМ не оказывают какого-либо эффекта на рост культур. Полученные данные позволяют рассматривать полифенолы из хвойных растений в качестве перспективного наружного средства для лечения бактериальных инфекций кожи, вызываемых *S. aureus*.

Ключевые слова: полифенолы, флавоноиды, стильбены, антимикробные средства, ресвератрол, антимикробная активность, антиоксиданты, древесное сырье

Финансирование: исследование поддержано Министерством образования и науки Российской Федерации (Соглашения о предоставлении субсидии № 14.616.21.0083 от 17.07.2017, уникальный идентификатор RFMEFI61617X0083).

✉ **Для корреспонденции:** Алексей Борисович Шевелев
ул. Губкина, д. 3, г. Москва, 119991; shevel_a@hotmail.com

Статья получена: 13.06.2018 **Статья принята к печати:** 20.07.2018

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.043

A STUDY OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF POLYPHENOLS DERIVED FROM WOOD

Shevelev AB¹✉, Isakova EP², Trubnikova EV³, La Porta N⁴, Martens S⁴, Medvedeva OA⁵, Trubnikov DV⁶, Akbaev RM⁷, Biryukova YK⁸, Zylkova MV⁸, Lebedeva AA¹, Smirnova MS¹, Deryabina YI²

¹ Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences, Moscow

² Bakh Institute of Biochemistry, Research Center of Biotechnology of the Russian Academy of Sciences, Moscow

³ Kursk State University, Kursk

⁴ Fondazione Edmund Mach, San Michele all'Adige, Italy

⁵ Kursk State Medical University, Kursk

⁶ Prof. Ivanov Kursk State Agricultural Academy, Kursk

⁷ Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology, Moscow

⁸ Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune and Biological Products of the Russian Academy of Sciences, Moscow

Due to the spreading and increasing drug resistance of pathogens, the search for novel antibiotics is becoming ever more important. Plant-derived polyphenols are a vast and promising class of compounds with a potential to fight infectious diseases. Still, they are not routinely used in clinical practice. No reports on the *in vivo* studies of these compounds have been presented. The aim of our work was to compare the antimicrobial activity of resveratrol (stilbene), dihydroquercetin and dihydromyricetin (flavonols) extracted from the bark and wood of conifers against the dermatophytes *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*. Using the radial diffusion assay, we established that dihydroquercetin, resveratrol and dihydromyricetin exhibit high activity against *S. aureus* even at the smallest possible concentrations of 0.22, 0.15, and 0.15 mM, respectively. In contrast, the highest achievable concentrations of these compounds in the solutions (21.5, 15.5 and 15.0 mM for dihydroquercetin, resveratrol and dihydromyricetin, respectively) have no effect on the growth of *P. aeruginosa* and *C. albicans*. These findings suggest that polyphenols derived from conifers could have a potential to be used as a medicine for topical application to treat bacterial infections of the skin caused by *S. aureus*.

Keywords: polyphenols, flavonoid, stilbene, antimicrobial agents, resveratrol, antimicrobial activity, antioxidants, wood

Funding: this work was supported by the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (Subsidy Contract No 14.616.21.0083 since July 17, 2017; ID RFMEFI61617X0083).

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexei B. Shevelev
Gubkina 3, Moscow, 119991; shevel_a@hotmail.com

Received: 13.06.2018 **Accepted:** 20.07.2018

DOI: 10.24075/brsmu.2018.043

Полифенолы относятся к наиболее массовым продуктам вторичного метаболизма растений. Они находят широкое применение в фармацевтике и парафармацевтике, представляя собой основу для производства большинства средств народной медицины. В настоящее время известно свыше 8000 фенольных соединений растительного происхождения, которые классифицируются на простые фенолы, производные гидроксикоричного и гидроксibenзойного спиртов, флавоноиды, стильбены и лигнаны [1]. Флавоноиды — наиболее многочисленный класс полифенольных соединений. Их ключевым элементом является флавоновое ядро: два ароматических кольца, соединенных цепочкой из трех атомов углерода [2]. Флавоноиды (халконы, катехины, антоцианы, лейкоантоцианы, флавоны, флавонолы и флавонолы) широко представлены в коре деревьев, цветах, плодах и семенах. Еще одна группа полифенолов — стильбены родственны флавоноидам, так как содержат два бензольных ядра.

Стильбены выполняют функцию противомикробной и антиоксидантной защиты растений от фитопатогенов, озона и ультрафиолетового облучения. Они распространены у самых разных таксономических групп растений, в том числе, у хвойных [3]. Наиболее известным представителем класса стильбенов является ресвератрол. Имеются также публикации об активности птеростильбена, пиносильвина и рапонтицина [2].

В функциональном отношении стильбены и флавоноиды относят к классу фитоалексинов — растительных антибиотиков. Фитоалексины обеспечивают устойчивость растений к инфекционным болезням, синтезируясь в ответ на инфекцию грибов или бактерий. С учетом этого можно ожидать наличие у фитоалексинов бактерицидной активности *in vitro*. Экстракты растений, богатых флавоноидами, — ромашки, подорожника, зверобоя, календулы, как правило, показывают выраженный антибактериальный эффект [4]. В последние годы интерес к фитоалексинам стимулируется возросшей актуальностью исследований, направленных на борьбу с возникновением лекарственной устойчивости и появлением биопленок. Наиболее важными модельными патогенами с этой точки зрения являются *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus mutans* [5]. В качестве перспективных антимикробных средств рассматриваются полифенолы красного вина, ответственные за «французский парадокс»: кверцетин, кэмпферол, ресвератрол и др. [6]. Несмотря на всплеск интереса к проблеме, механизм антибактериальной активности стильбенов и флавоноидов остается неизвестным. При этом все подклассы флавоноидов характеризуются как бактерицидной, так и фунгицидной активностью [7]. Так, ресвератрол подавляет рост возбудителя язвенной болезни желудка *Helicobacter pylori in vitro* [8], усиливает фагоцитоз патогена *C. albicans* [9] и подавляет фагоцитоз бактерий (*S. aureus* и *E. coli*), причем данный эффект опосредуется рецепторами врожденного иммунитета TLR-2.

Несмотря на большой массив данных о наличии антимикробной активности у растительных полифенолов, их использование в клинической практике до настоящего времени проводится только в форме растительных экстрактов, содержание действующего вещества в которых неизвестно или известно приблизительно. Между тем, рядом компаний, в частности TransMIT Gesellschaft fur Technologietransfer mbH (Германия), а также в Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского (Иркутск) налажен

выпуск полифенолов из древесины и коры хвойных деревьев в очищенном виде. Применение этих препаратов в качестве наружного средства для лечения гнойно-воспалительных заболеваний инфекционной природы могло бы оказаться востребованным, особенно, в связи с распространением штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

В рамках работы была поставлена задача охарактеризовать уровень антимикробной активности коммерческих полифенолов из доступного сырья в отношении дерматофитов *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *C. albicans*, сопоставив их между собой и с антимикробными препаратами, используемыми для борьбы с этими возбудителями в качестве наружного средства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ресвератрол и дигидромирицетин, очищенные из древесного сырья, были предоставлены для исследования компанией TransMIT Gesellschaft fur Technologietransfer mbH (Германия). Дигидрокверцетин был получен из Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского (Иркутск). Аутентичность и чистота препаратов контролировались с помощью метода ЯМР-спектроскопии ядер ^1H на приборе Bruker AM-300 (Bruker Daltonics GmbH; Германия). Ресвератрол представлял собой гомогенный 100%-й транс-изомер.

Вещества растворяли в апиогенном физиологическом растворе инъекционного качества (Эском; Москва) и стерилизовали с использованием шприцевых насадок Sterile Minisart®, содержащих полиэтиленсульфоновые мембраны (Sartorius; Germany). Растворы полифенольных соединений хранили в полипропиленовых пробирках с завинчивающимися крышками объемом 50 мл при +4 °C вне доступа прямого солнечного света в течение 1 месяца.

Мазь Левомеколь (Нижфарм; Нижний Новгород) — наружное средство для лечения гнойных ран, трофических язв, гнойно-воспалительных поражений кожи и ожогов, содержащую диоксиметилтетрагидропиримидин (4,0%) и хлорамфеникол (0,75%), взвешивали в стерильных пробирках Эппендорф и разводили в 96% этаноле в 10 раз.

Мазь Клотримазол (Glaxo-Wellcome Poznan; Польша), содержащую 1% действующего вещества, разводили в 96% этаноле таким же образом, что и мазь Левомеколь.

Штаммы патогенов человека

Патогенные штаммы *S. aureus* (ATCC 25923), *P. aeruginosa* (ATCC 27853) и *C. albicans* (NCTC 2625) были получены из коллекции Государственного института стандартизации и контроля им. Л. А. Тарасевича (Москва). Штаммы культивировали на скошенной агаризованной мясо-пептонной среде с добавлением 0,1% глюкозы для бактерий и 1% для *C. albicans* в течение 18–20 ч.

Для получения чашек с индикаторными культурами мясо-пептонный агар объемом 20 мл вносили на стерильные пластиковые чашки Петри диаметром 9 см. Чашки подсушивали при комнатной температуре в течение 1 суток и нагревали в суховоздушном термостате до +37 °C.

Приготовленную на мясо-пептонном бульоне 1% агарозу, разливали в стерильные стеклянные пробирки по 2 мл и охлаждали в водяном термостате до 40 °C. В каждую пробирку с расплавленной агарозой вносили по 5×10^5 КОЕ каждой культуры патогена, размешивали, выливали на чашку с соответствующей питательной средой и равномерно распределяли верхний слой по поверхности.

Через 1 ч после нанесения верхнего слоя индикаторной культуры с помощью стерильного стального пробойника пробивали в агаре лунки диаметром 4 мм.

С использованием в качестве растворителя 96% этанола готовили растворы полифенольных соединений, близкие по концентрации к пределу растворимости: ресвератрол 0,43 М; дигидромирицетин 0,31 М, дигидрокверцетин 0,3 М. Из них, а также из стоковых растворов мазей Левомеколь и Клотримазол в том же растворителе получали разведения в 10, 100 и 1000 раз. Аликвоты каждого из разведений объемом 5 мкл смешивали с 15 мкл стерильной деионизованной воды. 20 мкл полученного раствора вносили в лунки (см. выше). Каждое разведение тестировали в трех повторностях на разных индикаторных чашках. После высыхания внесенных в лунки растворов чашки помещали в термостат при температуре +37 °С и инкубировали в течение 40 ч. Образовавшиеся зоны просветления газона вокруг лунки измеряли штангенциркулем.

Статистическая обработка данных

Определение диаметра зон лизиса проводили с помощью штангенциркуля с точностью до 0,5 мм. Каждое измерение проводили в трех повторностях на разных чашках с индикаторными культурами. Для серии из трех повторностей вычисляли среднеарифметическое значение и среднеквадратичное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты измерений образовавшихся зон просветления газона вокруг лунк с добавленными растворами представлены в таблице.

Антимикробная активность у всех исследованных полифенолов в отношении грамотрицательной бактерии *P. aeruginosa* и *C. albicans* отсутствует даже при максимально возможных концентрациях 21,5, 15,5 и 15,0 мМ соответственно. Напротив, в отношении грамположительной бактерии *S. aureus* все три соединения показывают активность вплоть до минимальной концентрации 0,22, 0,15 и 0,15 мМ соответственно. *In vitro* активность

дигидромирицетина в отношении *S. aureus* немного выше, чем у ресвератрола и дигидрокверцетина.

При этом минимальной действующей концентрацией Левомекколя в отношении *S. aureus* оказалась 24,2 мМ, а в отношении *P. aeruginosa* — 242,3 мМ. Минимальная действующая концентрация Клотримазола в отношении *C. albicans* оказалась ниже 3,4 мМ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе имеется ряд исследований антимикробной (антибактериальной и антифунгальной) активности ресвератрола и других полифенолов *in vitro* [10–12]. Например, сообщается о тестировании такой активности в отношении дерматофитов человека [13]. В работе [14] показано, что ресвератрол вызывает подавление фагоцитоза бактерий, воздействуя на макрофаги через рецептор TLR2 и ядерный фактор NF-κB. Имеются также данные о том, что ресвератрол способен подавлять воспаление сетчатки глаза, индуцированное экспериментальным инфицированием *S. aureus* [15]. Однако до настоящего времени полифенолы нигде не применяются в качестве субстанций, представляющей собой альтернативу антибиотикам, что оставляет открытым вопрос о необходимости продолжения испытаний с целью получения исчерпывающей характеристики их специфической фармакологической активности.

Проведенные нами исследования показали, что молярная антимикробная активность полифенолов как флавонольной (дигидромирицетин и дигидрокверцетин), так и стильбеновой природы (ресвератрол) в отношении грамположительного патогена человека *S. aureus* находится на высоком уровне и превышает молярную активность некоторых антибиотиков, традиционно применяемых в качестве наружного средства борьбы с ним.

Напротив, активность полифенолов в отношении грамотрицательного патогена *P. aeruginosa* и дрожжеподобного гриба *C. albicans* оказалась столь низкой, что не детектировалась в использованной тест-системе. Это наблюдение не вполне соответствует опубликованным

Таблица. Оценка антимикробной активности ресвератрола, дигидромирицетина и дигидрокверцетина *in vitro* в отношении *S. aureus*, *P. aeruginosa*, и *C. albicans* методом радиальной диффузии

Вещество	Разведение	Диаметр зоны просветления (мм)		
		<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>C. albicans</i>
Дигидрокверцетин	1/10	9,7 ± 0,4	0	0
	1/100	8,3 ± 0,4	0	0
	1/1000	7,7 ± 0,4	0	0
Ресвератрол	1/10	10,0 ± 0,0	0	0
	1/100	8,3 ± 0,4	0	0
	1/1000	7,3 ± 0,4	0	0
Дигидромирицетин	1/10	11,7 ± 0,4	0	0
	1/100	10,0 ± 0,0	0	0
	1/1000	8,7 ± 0,4	0	0
Левомекколь	1/10	9,3 ± 0,4	6,3 ± 0,4	0
	1/100	6,3 ± 0,4	0	0
	1/1000	0	0	0
Клотримазол	1/10	5,7 ± 0,4	0	12,3 ± 0,4
	1/100	0	0	8,3 ± 0,4
	1/1000	0	0	6,0 ± 0,0

данным [13], где сообщается о наличии у ресвератрола выраженной активности против дерматофитных микроорганизмов *S. aureus* и *P. aeruginosa* (в диапазоне 171–342 мкг/мл, т. е. 39–78 мМ) и микроскопических грибов *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum* и *Microsporum gypseum* (25–50 мкг/мл, т. е. 5,7–11,4 мМ).

Полученные данные свидетельствуют о высокой перспективности использования растительных полифенолов, прежде всего, дигидромирицетина, в качестве наружного средства для лечения заболеваний кожи, вызванных стафилококковой инфекцией, включая штаммы с лекарственной устойчивостью. Однако для этого требуются предварительные эксперименты по исследованию антимикробной активности полифенолов на животных моделях. Такие работы необходимы для оценки возможной

побочной токсичности этих соединений для клеток животных, а также для оценки их иммуностимулирующих или иммуносупрессорных свойств [14, 15].

ВЫВОДЫ

Выполненное исследование подтверждает наличие у ресвератрола, дигидромирицетина и дигидрокверцетина выраженной антимикробной активности *in vitro* при концентрации 0,15 мМ и выше. Наиболее эффективным оказался дигидромирицетин. Эти результаты показывают значительно большую удельную бактерицидную активность полифенолов по сравнению с традиционным антибактериальным препаратом Левомеколем, минимальная действующая концентрация которого в отношении *S. aureus* составляет 24,2 мМ.

Литература

1. Теплова В. В., Исакова Е. П., Кляйн О. И., Дергачева Д. И., Гесслер Н. Н., Дерябина Ю. И. Природные полифенолы: биологическая активность, фармакологический потенциал, пути метаболической инженерии (обзор). Прикладная биохимия и микробиология. 2018; 54 (3): 1–21.
2. Гудков С. В., Брусков В. И., Куликов А. В., Бобылев А. Г., Куликов Д. А., Молочков А. В. Биооксиданты. Альманах клинической медицины. 2014; 61 (31): 61–5.
3. Reinisalo M, et al. Polyphenol Stilbenes: Molecular Mechanisms of Defence against Oxidative Stress and Aging-Related Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2015: 340520.
4. Mishra A, et al. Bauhinia variegata leaf extracts exhibit considerable antibacterial, antioxidant, and anticancer activities. Biomed Res Int. 2013; 915436.
5. Quave CL, et al. Ellagic acid derivatives from *Rubus ulmifolius* inhibit *Staphylococcus aureus* biofilm formation and improve response to antibiotics. PLoS One. 2012; 7 (1): e28737.
6. Slobodnikova L, et al. Antibiofilm Activity of Plant Polyphenols. Molecules. 2016; 21 (12): 1717.
7. Andrae-Marobela K, et al. Polyphenols: a diverse class of multi-target anti-HIV-1 agents. Curr Drug Metab. 2013; 14 (4): 392–413.
8. Mahady G.B, Pendland SL, Chadwick LR. Resveratrol and red

- wine extracts inhibit the growth of CagA+ strains of *Helicobacter pylori* in vitro. Am J Gastroenterol. 2003; 98 (6): 1440–1.
9. Roupe KA, et al. Pharmacometrics of stilbenes: segueing towards the clinic. Curr Clin Pharmacol. 2006; 1 (1): 81–101.
10. Erlejman AG, Verstraeten SV, Fraga CG, Oteiza PI. The interaction of flavonoids with membranes: potential determinant of flavonoid antioxidant effects. Free Radic Res. 2004; 38 (12): 1311–20.
11. Вольнец А. П. Новообразование защитных фенольных соединений при инфекционном стрессе. В сборнике: Загоскина Н. В., Бурлакова Е. Б., редакторы. Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты. М.: Научный мир, 2010. С. 168–196.
12. Mishra A, Kumar S, Pandey AK., Scientific validation of the medicinal efficacy of *Tinospora cordifolia*. The Scientific World Journal. 2013; 2013; ID 292934.
13. Chan MM. Antimicrobial effect of resveratrol on dermatophytes and bacterial pathogens of the skin. Biochem Pharmacol. 2002; 63 (2): 99–104.
14. Iyori M, et al. Resveratrol modulates phagocytosis of bacteria through an NF-kappaB-dependent gene program. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52 (1): 121–7.
15. Marino A, et al. Resveratrol role in *Staphylococcus aureus*-induced corneal inflammation. Pathog Dis. 2013; 68 (2): 61–4.

References

1. Teplova VV, Isakova EP, Klein OI, Dergacheva DI, Gessler NN, Deryabina Y. I. Natural Polyphenols: Biological Activity, Pharmacological Potential, Means of Metabolic Engineering (Review). Applied Biochemistry and Microbiology, 2018, Vol. 54, No. 3, pp. 221–237
2. Gudkov SV, Bruskov VI, Kulikov AV, Bobyljov AG, Kulikov DA, Molochkov AV. Biooksidanty. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2014; 61 (31): 61–5.
3. Reinisalo M, et al. Polyphenol Stilbenes: Molecular Mechanisms of Defence against Oxidative Stress and Aging-Related Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2015: 340520.
4. Mishra A, et al. Bauhinia variegata leaf extracts exhibit considerable antibacterial, antioxidant, and anticancer activities. Biomed Res Int. 2013; 915436.
5. Quave CL, et al. Ellagic acid derivatives from *Rubus ulmifolius* inhibit *Staphylococcus aureus* biofilm formation and improve response to antibiotics. PLoS One. 2012; 7 (1): e28737.
6. Slobodnikova L, et al. Antibiofilm Activity of Plant Polyphenols. Molecules. 2016; 21 (12): 1717.
7. Andrae-Marobela K, et al. Polyphenols: a diverse class of multi-target anti-HIV-1 agents. Curr Drug Metab. 2013; 14 (4): 392–413.
8. Mahady G.B, Pendland SL, Chadwick LR. Resveratrol and red

- wine extracts inhibit the growth of CagA+ strains of *Helicobacter pylori* in vitro. Am J Gastroenterol. 2003; 98 (6): 1440–1.
9. Roupe KA, et al. Pharmacometrics of stilbenes: segueing towards the clinic. Curr Clin Pharmacol. 2006; 1 (1): 81–101.
10. Erlejman AG, Verstraeten SV, Fraga CG, Oteiza PI. The interaction of flavonoids with membranes: potential determinant of flavonoid antioxidant effects. Free Radic Res. 2004; 38 (12): 1311–20.
11. Volyne AP. Novoobrazovanie zashhitnyh fenol'nyh soedinenij pri infekcionnom stresse. V sbornike: Zagoskina NV, Burlakova EB, redaktory. Fenol'nye soedinenija: fundamental'nye i prikladnye aspekty. M.: Nauchnyj mir, 2010. S. 168–196.
12. Mishra A, Kumar S, Pandey AK., Scientific validation of the medicinal efficacy of *Tinospora cordifolia*. The Scientific World Journal. 2013; 2013; ID 292934.
13. Chan MM. Antimicrobial effect of resveratrol on dermatophytes and bacterial pathogens of the skin. Biochem Pharmacol. 2002; 63 (2): 99–104.
14. Iyori M, et al. Resveratrol modulates phagocytosis of bacteria through an NF-kappaB-dependent gene program. Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52 (1): 121–7.
15. Marino A, et al. Resveratrol role in *Staphylococcus aureus*-induced corneal inflammation. Pathog Dis. 2013; 68 (2): 61–4.