

# Селективні фітохімічні речовини, націлені на зірчасті клітини підшлункової залози, як нові антифібротичні агенти при хронічному панкреатиті й раку підшлункової залози

P. Ramakrishnan<sup>1</sup>, W. M. Loh<sup>2</sup>, S. C. B. Gopinath<sup>3,4</sup>, S. R. Bonam<sup>5</sup>, I. M. Fareez<sup>6</sup>, R. Mac Guad<sup>7</sup>, M. S. Sim<sup>8</sup>, Y. S. Wu<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Дослідницька група з проблем старіння і вікових розладів, медичний факультет Малайського університету, Куала-Лумпур, Малайзія

<sup>2</sup>Кафедра фармакології, медичний факультет, Малайський університет, Куала-Лумпур, Малайзія

<sup>3</sup>Школа інженерії біопроектів, Університет Малайзії Перліс, Арау, Малайзія

<sup>4</sup>Інститут наноелектронної інженерії, Університет Малайзії Перліс, Кангар, Малайзія

<sup>5</sup>UMR 7242, НЦНД Штрасбурзький університет, Біотехнологія і клітинна сигналізація/Лабораторія передового досвіду Медалис, Ількірш, Франція

<sup>6</sup>Кафедра біології порожнини рота і біомедичних наук, стоматологічний факультет, університет МАХЗА, Селангор, Малайзія

<sup>7</sup>Кафедра біомедичних наук і терапії, факультет медицини і медичних наук, Університет Малайзія Сабах, Кота-Кінабалу, Малайзія

<sup>8</sup>Кафедра фармацевтичних наук про життя, фармацевтичний факультет, Малайський університет, Куала-Лумпур, Малайзія

<sup>9</sup>Кафедра біохімії, факультет медицини, біологічних наук і сестринської справи, університет МАХЗА, Селангор, Малайзія

Стаття опублікована в журналі *Acta Pharm. Sin. B.* 2020. Vol. 10, No 3. P. 399–413.

**Ключові слова:** зірчасті клітини підшлункової залози, протифібротичний, хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, фітохімічні речовини, куркумін, ресвератрол, реїн, емодин, катехін зеленого чаю

## 1. Вступ

Панкреатичні зірчасті клітини (ПЗК), що являють собою зірчасті фібробласти, були ідентифіковані й охарактеризовані тільки 20 років тому, незважаючи на те, що дослідження зірчастих клітин почалися у XVIII столітті [18, 79]. ПЗК відповідають за синтез і деградацію білків позаклітинного матриксу (ПКМ), таких як тканинні інгібітори металопротеїнази (tissue inhibitors of metalloproteinases – TIMP) і матриксні металопротеїнази (matrix metalloproteinases – MMP). Отже, ПЗК можуть регулювати функції тканини підшлункової залози (ПЗ) й підтримувати нормальну архітектуру ПЗ, підтримуючи баланс між фіброгенезом і процесом деградації матриксу [112]. Вони становлять близько 4% клітин ПЗ і знаходяться в періциндарному й міжчасточковому просторах [31]. Крім того, вони відіграють ключову роль у розвитку десмопластичної реакції (реакції, пов'язаної з пухлинами, що характеризується зростанням щільних волокнистих або сполучних тканин навколо пухлини), яка є відмінною рисою хронічного панкреатиту (ХП) і раку підшлункової залози (РПЗ) [31].

Споживаючі ПЗК активуються ушкодженням або запаленням ПЗ і перетворюються в міофібро-бластоподібні клітини, які експресують альфа-гладком'язовий актин (alpha smooth muscle actin –  $\alpha$ -SMA) і різні білки ПКМ, фактори росту й цитокіни за допомогою структурних і функціональних змін [79]. Пошкодження ПЗ і запалення можуть піддавати ПЗ впливу різних розчинних факторів, які діють як регулятори активації ПЗК, про що свідчать кілька досліджень *in vitro*. Це інтерлейкін-1 (interleukin-1 – IL-1), IL-6, фактор некрозу пухлини-альфа (tumor necrosis factor-alpha – TNF- $\alpha$ ), тромбоцитарний фактор росту (platelet-derived growth factor – PDGF), трансформуючий фактор росту (transforming growth factor – TGF- $\beta$ 1), активін А, етанол і його метаболіти, що викликають окиснювальний стрес і тиск, а також великі зміни в складі й компонентах ПКМ [7, 8, 70, 74, 75, 80, 84, 96, 123]. Безперервна активація ПЗК відбувається, якщо запалення й пошкодження тривають нескінченно довго; якщо ж запалення й пошкодження обмежені, ПЗК можуть перейти до апоптозу або деактивуватися, так що фіброз не розвиватиметься. Повторювані

і стійкі пошкодження ПЗ і запалення є ключем до ініціації фіброгенезу [79]. Крім того, компоненти сигаретного диму (екстракт сигаретного диму і/або нікотин) і етанол у клінічно значущих концентраціях можуть активувати ПЗК, про що свідчать підвищена міграція, проліферація й вироблення колагену в присутності або за відсутності етанолу. У кінцевому підсумку ці дані свідчать про те, що розвиток алкогольного фіброзу ПЗ може бути викликаний поєднаним впливом алкоголю й компонентів сигаретного диму за посередництва ПЗК [65]. Роль ПЗК у прогресуванні РПЗ очевидна. ПЗК мають адекватну здатність до взаємодії з раковими клітинами й іншими стромальними клітинами для того, щоб розмножити їх і сприяти прогресуванню раку. Активовані ПЗК відіграють важливу роль у розвитку РПЗ, включаючи продукування білків ПКМ і регулюючи початок десмопластичної реакції, а також сприяючи проліферації ракових клітин, міграції, інвазії, ангиогенезу й хіміорезистентності [56]. У кінцевому підсумку ці дані свідчать про те, що активація ПЗК додатково стимулює ангиогенез, який важливий для росту пухлини й метастазування, порушення протипухлинної імунної системи й непрямой індукції дисфункції імунних клітин [56], викликаючи резистентність до хіміотерапії й невдачі лікування. Крім того, хіміорезистентність у клітинах РПЗ обумовлена різними молекулярними механізмами, включаючи епігенетику, посттрансляційні модифікації, зміну ключових сигнальних шляхів, епітеліально-мезенхімальний перехід (epithelial mesenchymal transition — EMT) і залучення ракових стовбурових клітин, а також клітинних і неклітинних компонентів пухлинного мікрооточення [111, 121]. Показники виживаності при РПЗ мінімально підвищені через погану чутливість до хіміотерапії і променевої терапії пухлин ПЗ, що піддаються впливу і регулюванню молекулярними мішенями, наприклад муцином 1 (mucin 1 — MUC1) [40, 41]. Крім того, була підтверджена роль ПЗК у резистентності до променевої терапії шляхом активації сигналізації інтегрин-фокальної кінази адгезії (integrin-focal adhesion kinase — FAK) у клітинах РПЗ [73].

Таргетування стромальних клітин, особливо ПЗК, у поєднанні з хіміотерапією стало фокусом сучасного лікування РПЗ, і ці два напрямки можуть виявити потужну протипухлинну активність, коли вони використовуються одночасно. Існуючі хіміотерапевтичні режими для ХП і РПЗ залишаються неадекватними, а більш пізні протоколи лікування, що знаходяться в стадії випробувань, є дорогими й токсичними [56]. Тому терміново необхідно шукати й визначати альтернативне, більш економічне лікування з меншою токсичністю, щоб замінити нинішнє лікування. В останнє десятиліття фітохімічні речовини викликають усе більший інтерес, головним чином завдяки їх ефективності в профілактиці й лікуванні різних захворювань [16]. Використання натуральних продуктів, зокрема рослинних лікарських засобів, найбільш прийнятне для боротьби з фіброзно-індукованими захворюваннями порівняно з іншими комплементарними й альтернативними підходами; наприклад японська фітотерапія (Сайко-Кейсі-то), поліфенольні сполуки (куркумін), антиоксиданти (вітаміни А і Е),

інгібітор протеази (камостат мезилат) і ловастатин (монаскус, або аспергіл-ферментований рис, і діоскорея) є фармакологічними агентами рослинного походження, які, як було показано, запобігають ХП і РПЗ або поліпшують їх перебіг [10, 112, 120, 138]. Останніми роками продукти рослинного походження пройшли клінічні випробування для оцінки їх ефективності як антифібротичних засобів при лікуванні метастатичного РПЗ. Зокрема, аналоги вітамінів А і D були заявлені як потенційні антифібротичні агенти проти активації ПЗК; наприклад, парикальцитол, синтетичний аналог вітаміну D, проходить клінічні випробування I і II фази в поєднанні з різними традиційними хіміотерапевтичними препаратами для лікування метастатичного РПЗ [56]. Інші потенційні методи лікування РПЗ у клінічних умовах включають програмування ПЗК із використанням метаболітів вітаміну А, таких як трансретіноева кислота або селективний бета-агоніст рецептора ретиноевої кислоти (retinoic acid receptor beta — RAR- $\beta$ ) [56]. Крім того, комбінації пірфенідону й N-ацетилцистеїну або використання тільки пірфенідону щодо РПЗ вимагають розширених досліджень застосування у людей [108]. Отримані дані показали, що рослинні продукти мають значний потенціал дії як антифібротичні агенти при лікуванні ХП і РПЗ і заслуговують інтенсивного вивчення з використанням моделей *in vitro* і *in vivo*.

У цій статті поданий детальний огляд антифібротичної активності селективних потенційних фітохімічних агентів, які є новими й ефективними при лікуванні ХП і РПЗ, впливають на ПЗК, що підтверджене в моделях *in vitro* та *in vivo*. Крім того, у ній обговорюються механізми, що лежать в основі антифібротичної активності, ключові молекули, які беруть участь у ній, і концентрації, що використовуються в моделях ХП і РПЗ.

## 2. ПЗК

ПЗК — це плюрипотентні клітини, розташовані між часточками ПЗ і оточуючою її ділянкою, які підтримують архітектоніку сполучної тканини [132]. ПЗК мають два фенотипи: спокійний і активований. У нормальній ПЗ людини ПЗК становлять приблизно 4–7% паренхіматозних клітин і включають цитоплазматичні ліпідні краплі, що містять вітамін А в спочиваючій формі [64]. За нормальних фізіологічних умов ПЗК підтримують стан спокою, експресуючи нестин, віментин, гліальний фібрилярний кислий білок (glial fibrillary acidic protein — GFAP) і десмін. Крім того, у цитозольних краплях спочиваючих ПЗК знаходяться ретиноїди, іноді у формі ретинілпальмітату. Ці ретиноїди можуть бути використані як маркери для диференціювання їх від нормальних фібробластів [132].

Активація ПЗК може бути викликана патологічними станами, такими як ХП і РПЗ; отже, активовані ПЗК відповідальні за надмірне фіброзування при патології ПЗ [5]. Спочиваючі ПЗК ідентифікуються за надлишком вітаміну А, що зберігається в цитоплазмі, саме тоді як пошкодженій ПЗ не вистачає цитоплазматичних крапель вітаміну А, що зберігають ліпіди. Активовані ПЗК були ідентифіковані з використанням різних фенотипових параметрів. Було виявлено, що вони локалізуються інтерлобулярно у фіброзних ділянках,

прилеглих до клітин карциноми. Для активованих ПЗК характерні втрата жирових крапель і високий мітотичний індекс з інтенсивним ретикулярним ендоплазматичним ретикуломом (endoplasmic reticulum — ER) і високою рухливістю і скороченням. Рецептори, такі як рецептор тромбоцитарного фактора росту (platelet-derived growth factor receptor — PDGF-R), рецептор трансформуючого фактору росту бета (transforming growth factor beta receptor — TGFβ-R) і молекули міжклітинної адгезії (intercellular adhesion molecules — ICAM-1), експресуються активованими ПЗК поряд з іншими рецепторами. Крім того, спостерігається підвищена експресія білків ПКМ (колаген I, III і XI типу, фібронектин і періостин (білок клітинної адгезії), що стимулює ріст ракових клітин), які утворюють фіброзну тканину, і посилене вивільнення нейротрофічних факторів/передавачів, факторів росту й цитокинів [45]. Крім того, активовані ПЗК також демонструють диференціальну експресію декількох генів, включаючи 32,25-кратну висхідну регуляцію MMP-3 і 2,25-кратну низхідну регуляцію компонента базальної мембрани, колагену IV-α1 типу, що може сприяти реструктуризації ПКМ в активованій формі [45].

ПКМ складається з колагену, фібронектину й безлічі розчинних факторів, що секретуються ПЗК, які забезпечують структурну підтримку і сприяють диференціюванню, ремодельованню й канцерогенезу [64]. Y. Ven-Harosh et al. [13] повідомили, що пальмітатні жирні кислоти значно обмежують активацію й фіброз ПЗК, зупиняючи їх проліферацію й міграційну здатність через пригнічення ендоплазматичного ретикулу. Навпаки, активація та диференціювання ПЗК були посилені після обробки олеат-жирними кислотами й викликаного церулеїном стресу з підвищеними рівнями маркерів стресу ендоплазматичного ретикулу (X-бокс-зв'язуючий білок 1 (X-box binding protein 1 — Xbp1) і С/EBP-гомологічний білок (CCAAT-enhancer-binding protein homologous protein — CHOP)). Волокнисті білки, такі як колаген, ламінін і фібронектин, і неколагенові білки, такі як глікопротеїни, протеоглікани й глікозаміноглікани, є компонентами ПКМ. Ця рясна стромальна реакція зазвичай оточує острівця ракових клітин і становить 50–80% об'єму пухлини [90].

Цитокини та фактори росту, що секретуються ПЗК, сприяють ангиогенезу й проліферації, міграції та інвазії епітеліальних ракових клітин, що призводить до метастазування [71, 113, 129]. Було показано, що розчинні фактори, особливо IL-6, беруть участь у транскрипції неінвазивної в інвазивну протокову аденокарциному ПЗ (ПАПЗ) [97, 128]. Мабуть, ПАПЗ відноситься до числа багатих стромою фіброзних злоякісних новоутворень, що дозволяє зробити висновок про те, що ПКМ відіграє ключову роль у розвитку фіброзу й прогресуванні ПАПЗ. Він характеризується утворенням щільних фіброзних строматів (десмоплазій), утворених активованими ПЗК [132]. Крім того, безперервна взаємодія між ПЗК і ПКМ може призвести до подальшої активації ПЗК через жорсткість матричного утворення, що виникає в результаті. Такий процес має фундаментальне значення для патологічного фіброзу при ХП і РПЗ [85].

### 3. ХП

ХП — це фіброзно-запальне захворювання, яке призводить до поступового заміщення паренхіми ПЗ волокнистою сполучною тканиною, що потенційно сприяє екзокринній і ендокринній недостатності ПЗ [62]. Триваюче пошкодження ПЗ викликане окиснювальним стресом або рецидивуючими епізодами запалення, що призводять до необоротних функціональних і морфологічних змін у ПЗ, які можуть бути або не бути клінічно очевидними і спричинюють розвиток ХП [22, 83]. Активація травних ферментів при панкреатиті відбувається до того, як вони вивільняються в тонку кишку, призводячи до ХП, індукуючи прогресуючий деструктивний запальний процес, що закінчується руйнуванням ПЗ [92]. Клінічна картина ХП включає біль у животі, стеаторею, цукровий діабет, втрату маси тіла й обструктивну жовтяницю, усі ці симптоми дуже схожі на ПАПЗ [83].

Майже в 70% випадків ХП викликаний зловживанням алкоголем, а інші випадки пов'язані з генетичними порушеннями, обструкцією проток ПЗ, рецидивуючим гострим панкреатитом (ГП), аутоімунним панкреатитом або невідомими механізмами [104]. Лабораторні дослідження виявили продукцію активних форм кисню (reactive oxygen species — ROS) як тригера й потенціатора запалення, оскільки вони активують сигнальні каскади, які перетворюють пошкоджені ацинарні клітини в місце виробництва хемокінів і цитокинів. ROS виконують кілька фізіологічних функцій, включаючи передачу сигналів, але надлишок ROS щодо антиоксидантної здатності (електрофільний стрес) потенційно шкідливий. Залежно від концентрації активні форми кисню сприяють легкому або помірному рівню канцерогенезу і прогресуванню раку, саме тоді як надмірне пошкодження клітин ROS є драматичним і призводить до загибелі клітин. Підвищені концентрації ROS спостерігаються при ХП, що збільшує кількість трансформації в РПЗ [142]. Крім того, блокада екзоцитозу, мабуть, викликана порушенням шляху транссульфурації метіоніну, що виробляє основні метильні й тиольні фрагменти. Цей стан зустрічається як при ГП, так і ХП [17]. Коли цей фізіологічний процес порушується, він може призвести до розвитку патологічного фіброзу, зі значними несприятливими наслідками для анатомії і фізіології уражених тканин. Аномальне формування фіброзної тканини є характерною гістологічною ознакою двох основних захворювань ПЗ — ХП і РПЗ [6]. Фіброз є ознакою того, що інтерстиціальні ПЗК були активовані при ХП, що пов'язане зі збільшенням продуктів перекисного окиснення ліпідів і вивільненням продуктів дегрануляції тучних клітин [17]; таким чином, очевидно, що ПЗК пов'язані з ХП і що таргетування ПЗК може бути перспективним варіантом лікування ХП.

### 4. РПЗ

Очікується, що до 2030 року РПЗ стане другою провідною причиною смертності від різних видів раку [95]. Смертність є результатом ПАПЗ, основного й найбільш агресивного типу РПЗ, і займає четверте місце серед смертей, пов'язаних із раком у США. РПЗ частіше зустрічається серед літніх людей

(переважно в осіб віком від сімдесяти до вісімдесяти років) порівняно з молодими особами, і менше 20% пацієнтів мають локалізовані й потенційно виліковні пухлини [48, 95]. РПЗ дуже складно діагностувати, і він часто залишається непоміченим доти, доки хвороба не досягне пізньої стадії [72]. Етіологія РПЗ погано вивчена, але відомі кілька чинників, що підвищують ризик. Фактори ризику, яким можна запобігти, включають куріння сигарет, ожиріння й високе споживання тваринних жирів, саме тоді як необоротні фактори ризику включають ХП, спадкову генетичну схильність і муковісцидоз.

Було виявлено, що активовані ПЗК продукують білки ПКМ, які утворюють строму ПЗ. Клітини РПЗ — це тісно взаємодіючі пухлинні клітини і ПЗК, що викликають збільшення ПКМ і фіброзу, у свою чергу стимулюючи проліферацію ракових клітин і пригнічуючи апоптоз ракових клітин [129]. Клітини РПЗ рекрутують ПЗК в їх безпосередню близькість і сприяють фіброгенній відповіді ПЗК. Рівень запальних маркерів, зокрема IL-6, підвищуються в пацієнтів із ПАПЗ [58, 126]. Асоційовані з пухлиною макрофаги є основним джерелом IL-6 в тканині РПЗ, але IL-6, що секретується активованими ПЗК, як повідомляється, регулює фенотипи ПАПЗ [128]. ХП є фактором ризику розвитку РПЗ, але в більшості випадків РПЗ розвивається в пацієнтів без клінічних симптомів ХП; однак є дані про запалення в зразках тканини ПЗ [125]. В клітинах РПЗ на моделях мишей були виявлені мутації *Kristen rat sarcoma 2 (KRAS)*, які сприяють розвитку запальної сигналізації й передракових уражень. Згодом запальний стимул активує ПЗК в періацинарії ділянці, що призводить до рекрутування імунних клітин (моноцитів, Т-клітин, нейтрофілів, макрофагів і тучних клітин) [82]. Незважаючи на значні успіхи в розумінні біології пухлин і розробці нових методів лікування, показники виживаності залишаються такими, що бентежать. Таргетні методи лікування, засновані на досягненнях традиційної медицини, такі як імунотерапія, модифіковані Т-клітини, пухлинні вакцини, імунотерапія на основі мієлоїдів, стромально-модулююча імунотерапія й генна терапія, зараз доступні для використання в спеціалізованих медичних центрах, саме тоді як інші методи все ще знаходяться в стадії доклінічних досліджень [94]. З огляду на домінуючу роль, яку відіграють ПЗК в ініціації і прогресуванні РПЗ, украй важливо ідентифікувати й розробити антифібротичний агент для боротьби з активацією ПЗК, щоб пригнітити РПЗ.

### 5. Роль ПЗК при ХП й РПЗ

Однією з основних властивостей, спільних для ХП і РПЗ, є те, що обидва вони мають велику частку стромати. Стромати ПЗ відіграють важливу роль у спадковому РПЗ, причому в більшості випадків він виникає в результаті прогресування спадкового панкреатиту. ПЗК відіграють ключову роль у підтримці та просуванні різних аспектів РПЗ, таких як проліферація, міграція, інвазія, колонієстимулювання й ангиогенез, на додаток до інших стимулюючих факторів [129, 130]. S. L. Liu et al. [69] виділили, ідентифікували й культивували людські ПЗК і виявили, що активовані ПЗК

присутні в тканинах РПЗ. Їх результати також показали, що ПЗК можуть сприяти інвазивній здатності клітин РПЗ і знижувати швидкість апоптозу, індуковану гемцитабіном.

ЕМТ необхідний для багатьох фізіологічних стадій розвитку, проте він робить свій внесок у туморогенез (широкий спектр трансдиференціювання в пухлинах) і метастатичне поширення пухлини [87]. У процесі туморогенезу ПЗК трансформуються в активні міофібробластоподібні фенотипи, які беруть участь у декількох процесах. Вони створюють відповідне мікрооточення для полегшення більшості випадків прогресування й інвазії раку. ПЗК виділяють MMP, включаючи MMP2, MMP9 і MMP13, а також TIMP1 і TIMP2, що дозволяє припустити, що ПЗК сприяють підтримці балансу в ПКМ у здоровому органі. Однак цей баланс порушується при їх активації при панкреатиті і РПЗ [5].

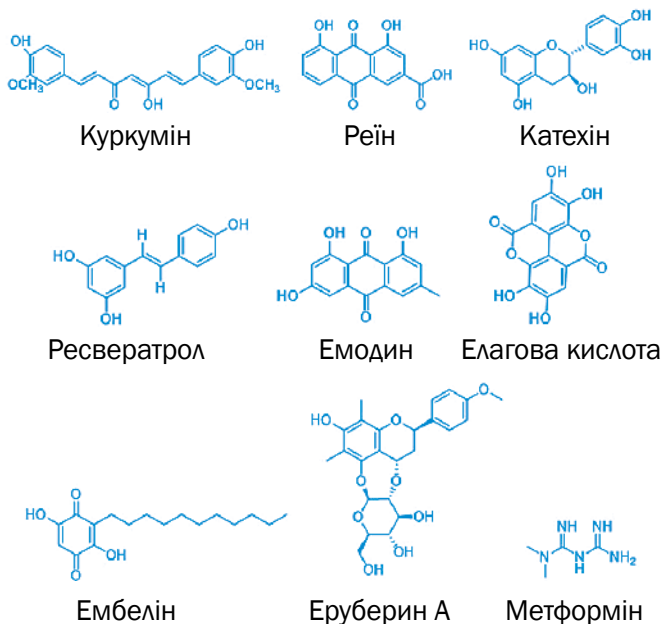
Активация рецептора епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor — EGFR) бере участь у фіброзуванні ПЗ; надекспресія гепарин-зв'язуючого епідермального фактора росту, подібного до HB-EGF, в острівці ПЗ вважається одним із механізмів, що сприяють потужному фіброзуванню при раку і ХП. ПЗК експресують EGFR (який активується HB-EGF), що призводить автокринним чином до збільшення активації й міграції ПЗК, тим самим модулюючи стромати для підтримки зростання РПЗ [5]. Крім того, Н. М. Komar et al. [61] продемонстрували, що шлях JAK/STAT відіграє помітну роль у проліферації й активації ПЗК, секретуючи кілька імуномодулюючих факторів, включаючи IL-6 і моноцитарний хемоатрактантний білок 1 (monocyte chemoattractant protein-1 — MCP-1). Пригнічення цього шляху призвело до зниження церулеїн-індукованих ХП *in vivo*.

### 6. Застосування фітохімічних агентів як нових антифібротичних засобів при лікуванні ХП й РПЗ

Останніми десятиліттями рослинні компоненти й натуральні продукти широко використовуються як комплементарні й альтернативні ліки для збільшення тривалості життя й лікування захворювань [67]. Фітохімічні речовини, витягнуті з лікарських рослин або трав, відіграють важливу роль у профілактиці або лікуванні ХП і РПЗ. Для цього огляду ми вибрали кілька фітохімічних агентів, які останніми роками показали потенційну антифібротичну активність щодо ПЗК. Це куркумін, ресвератрол, реїн, емодин, похідні катехіну зеленого чаю, елагова кислота, ембелін, ерубєрин А і метформін, їх відповідні хімічні структури показані на рис. 1. Антифібротична активність цих фітохімічних речовин, а також їхня дія детально описані в наступних розділах.

#### 6.1. Куркумін

Куркумін відноситься до родини імбирних і являє собою поліфенол куркуми, отриманий із кореневищ *куркуми довгої*, що культивується в більшості районів Південно-Східної Азії [60]. Куркумін є ліпофільним агентом і стійкий у кислому середовищі шлунка. Куркумін добре відомий своєю лікувальною цінністю, зокрема антиоксидантними й протизапальними



**Рис. 1.** Хімічна структура деяких речовин рослинного походження, що мають потужний антифібротичний вплив.

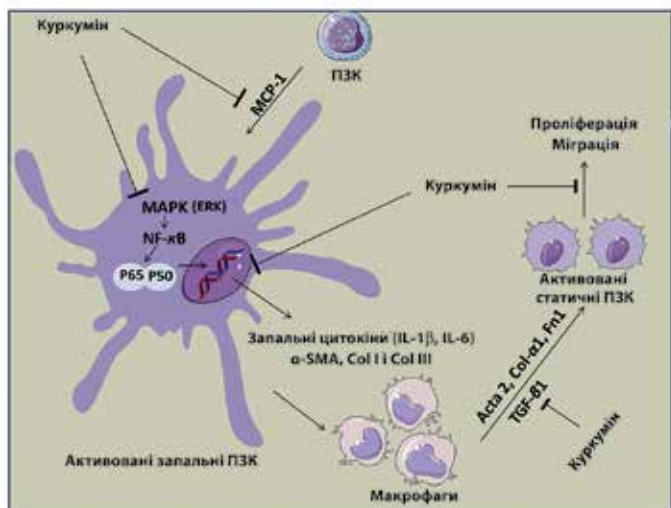
властивостями. Повідомлялося, що куркумін відповідає за пригнічення клітинної проліферації, інвазії й ангиогенезу [135].

Крім того, він також індукує апоптоз через деактивацію ядерного фактора каппа В (nuclear factor- $\kappa$ B — NF- $\kappa$ B) і його регульованих генних продуктів [14]. Він також може пригнічувати деякі запальні цитокіни, такі як TNF- $\alpha$ , інтерлейкіни (IL-1, IL-6, IL-8 і IL-1 $\beta$ ) і циклооксигеназа-2 (cyclooxygenase-2 — COX-2) [102]. Куркумін прямо впливає на бета-клітини ПЗ, що може сприяти гіпоглікемічному ефекту цієї сполуки і зменшенню об'єму бета-клітин. Крім того, він збільшує вміст в острівцях глутатіону (GSH, продукт модулюючої субодиниці гамма-глутаматцистеїнлігази (gamma-glutamate cysteine ligase —  $\gamma$ -GCL)) і базальну секрецію інсуліну й захищає їх від окисного стресу [1].

До сьогодні були проведені кілька досліджень *in vitro* і *in vivo* для оцінки антифібротичної активності куркуміну щодо ПЗК на моделях ХП і/або РПЗ, а механізми їх дії наведені на рис. 2. Дослідження *in vitro* з використанням печінки огрядних мишей показало, що куркумін зменшує запалення при стеатозі печінки за рахунок фосфорилування сигнального перетворювача й активатора транскрипції 3 (signal transducer and activator of transcription 3 — STAT3) сигналізації, а також зниження рівня супресора цитокінової сигналізації 3 (cytokine signaling 3 suppressor — SOCS3) і стерол-регуляторний елемент-зв'язуючого білка-1с (sterol regulatory element-binding protein-1c — SREBP-1c). Ці дані вказують на здатність куркуміну опосередковувати протизапальні ефекти при лікуванні стеатозу печінки [102]. В активованих ПЗК куркумін зменшував об'єм бета-клітин ПЗ, що могло бути пов'язане з гіпоглікемічним ефектом [141]. Крім того, куркумін пригнічує PDGF-індуковану проліферацію ПЗК, скорочує експресію гена  $\alpha$ -SMA, продукцію IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ -індукованого MCP-1, виробництво колагену I типу та активацію активуючого протеїну 1

(activator protein-1 — AP-1) в активованих ПЗК [78]. Активація AMP-активованої протеїнкінази (AMP-activated protein kinase — AMPK) куркуміном важлива для інгібування диференціювання в адипоцитах і ракових клітинах. Це приводить до ослаблення гамма-рецептора, який активується проліфератором пероксисом, в адипоцитах 3T3-L1 і зниження експресії COX-2 [100]. С. I. Schwer et al. [98] надали перші докази того, що куркумін може інактивувати ПЗК, пригнічуючи їхню проліферацію. Ця дія опосередкована зниженням активації позаклітинних сигнально-регульованих протеїнкіназ 1 і 2 (extracellular signal-regulated protein kinase 1 and 2 — ERK1/2) одночасно з підвищенням регуляції гемооксигенази-1 (heme oxygenase-1 — HO-1), підвищенням рівня клітинного монооксиду вуглецю і тим самим активацією мітоген-активованих протеїнкіназ Р38 (mitogen-activated protein kinases — MAPK), що приводить до зниження проліферації ПЗК. Крім того, було показано, що куркумін і 3 фенольних сполуки значно пригнічують рівні мРНК та білка декількох фіброзних медіаторів у первинних ПЗК, які активуються TGF- $\beta$ , включаючи  $\alpha$ -SMA, колаген I типу і фібронектин, і основний механізм був пов'язаний зі зниженням регуляції сигнального шляху NF- $\kappa$ B. Ці результати показали, що куркумін може служити антифібротичним засобом для лікування фіброзу ПЗ і пов'язаних із ПЗК патологій, включаючи ПАПЗ [67]. Нещодавно синтезований аналог куркуміну (L49H37) був використаний для таргетування стромального компонента РПЗ порівняно з традиційним куркуміном. Було виявлено, що L49H37 має більшу здатність індукувати апоптоз ПЗК у концентрації, у 10 разів меншій, ніж куркумін. Отримані результати [42] показали, що антипроліферативний ефект L49H37 (2,5 мкмоль/л) значно інгібує проліферацію ПЗК порівняно з куркуміном (25 мкмоль/л), про що свідчить спостереження змін рівня регуляторних білків клітинного циклу потужного інгібітору циклінзалежної кінази (cyclin-dependent kinase inhibitor — CKI), P21<sup>WAF1/Cip1</sup>.

Ефективність куркуміну для клінічного застосування була перевірена в декількох клінічних випробуваннях. Добре проведене клінічне дослідження показало, що комбінована терапія хіміопрепаратами на основі гемцитабіну й пероральне введення куркуміну (8 г) виявилися доступними й безпечними для пацієнтів із РПЗ [55]. Крім того, клінічне дослідження II фази за участю 25 пацієнтів із прогресуючим РПЗ підтвердило безпеку й ефективність куркуміну, незважаючи на його низьку біодоступність. Обидва клінічних дослідження завершили випробування II фази [101]. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження, у якому взяли участь 20 пацієнтів із тропічним панкреатитом, показало, що пероральна комбінація куркуміну (500 мг) і піперину (5 мг) була ефективною в полегшенні болю й благотворно модулювала маркери окисного стресу, включаючи малонілдіальдегід (malonyldialdehyde — MDA) і GSH [32]. При прогресуючому РПЗ протягом 2 місяців вводили дозу 8 г куркуміну на добу. Це дослідження показало, що куркумін добре переноситься, ознаки його біологічної активності були виявлені



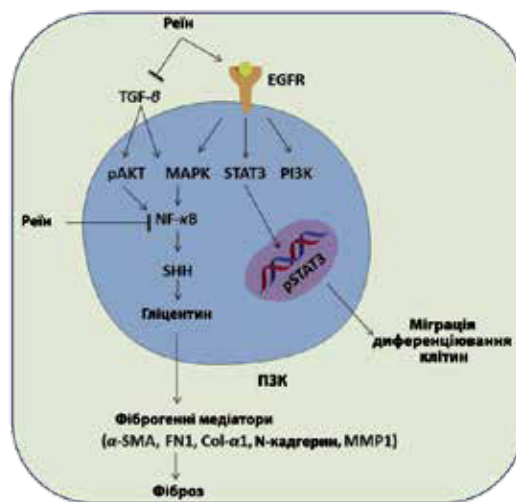
**Рис. 2.** Механізми, що беруть участь в антифібротичній активності куркуміну шляхом пригнічення активації ПЗК для набуття міофібробластоподібних фенотипів. Куркумін послаблює продукцію TNF- $\alpha$ -індукованого MRP-1. Крім того, він також може значно знизити активацію сигналізації MAPK, таких як c-Jun N-кінцева кіназа (c-Jun N-terminal kinase – JNK), P38 MAPK і ERK, які відіграють ключову роль у стимулюванні вироблення запальних цитокінів і медіаторів. Крім того, куркумін додатково регулює сигнальний шлях NF- $\kappa$ B, зменшуючи його субодиницю P65. Крім того, куркумін може помітно знижувати експресію генів  $\alpha$ -SMA, IL-1 $\beta$ , Col I і Col III, а також зменшувати активацію ПЗК шляхом зниження рівня експресії мРНК декількох фіброгенних медіаторів, включаючи Acta 2, Col $\alpha$ -1 і FN1, під стимулюючою дією TGF- $\beta$ .

в більшості пацієнтів [37]. Інше клінічне дослідження, що включало 21 пацієнта, показало стабілізацію захворювання при прогресуючому РПЗ після введення дози 8 г куркуміну на добу. В одного пацієнта зберігалася стабілізація захворювання протягом 18 місяців, а в другого спостерігалось значне підвищення рівня цитокінів у сироватці крові, що супроводжувалося короткочасною, але вираженою регресією пухлини (73%) [42].

### 6.2. Реїн

Реїн – це природне похідне антрахінону, що виділяється з кореневищ декількох традиційних лікарських рослин; наприклад, *Rheum palmatum*, також відомий як «да хуан», зазвичай використовується як засіб для чищення [109]. Повідомлялося, що реїн чинить різні фармакологічні ефекти, такі як антимикробний [122], протизапальний [29], антиангіогенний [35, 47] і протипухлинний [23, 139]. Насправді протипухлинна активність реїну була протестована як на моделях *in vitro*, так і *in vivo*; наприклад, реїн інгібував ріст клітин РПЗ, зупиняючи експресію індукованого гіпоксією фактора-1 альфа (hypoxia-inducible factor-1 alpha – HIF-1 $\alpha$ ) через зниження фосфорильованих фосфорильованих протейніназ В (p-AKT) і ERK1/2 (p-ERK1/2) *in vitro* [51].

Антифібротична активність реїну була зареєстрована як на моделях ХП, так і РПЗ, про що свідчить низка досліджень, а механізми їх дії описані на рис. 3. S. W. Tsang et al. [115] продемонстрували, що лікування препаратом реїну (50 мг/кг/добу) у моделі



**Рис. 3.** Механізми, що беруть участь в антифібротичній активності реїну. Реїн пригнічує активність ПЗК, націлюючись на кілька сигнальних шляхів і регулюючи фіброзні й пухлинні маркери. Він може пригнічувати проліферацію й міграцію ПЗК, зменшуючи індуковану STAT3 сигналізацію, яка відіграє важливу роль у злоякісній трансформації і прогресії пухлини. Крім того, реїн пригнічує сигнальний шлях NF- $\kappa$ B, зменшуючи його субодиницю P65. Крім того, реїн може інактивувати ПЗК шляхом ослаблення різних фіброзних і пухлинних маркерів, таких як  $\alpha$ -SMA, FN1, Col $\alpha$ -1, N-кадгерин і MMP, модулюючи як SHH, так і сигнальні шляхи AKT. При цьому реїн відіграє ключову роль у процесі фіброзу, а також проліферації й міграції ПЗК.

індукованого церулеїном ХП у мишей значно послаблювало фіброгенез за рахунок зниження імунореактивності фіброзних активаторів, включаючи  $\alpha$ -SMA і TGF- $\beta$ , у тканинах ПЗ із подальшим зниженням відкладення фібронектину (fibronectin – FN1) і колагену I типу в екзокринній системі. Крім того, було виявлено, що реїн пригнічує різні фіброзні і пухлинні маркери, такі як  $\alpha$ -SMA, фібронектин, колаген I типу, N-кадгерин і MMP, у культивованих ПЗК і тестованих клітинах ссавців, модулюючи як сигнальні шляхи sonic hedgehog (SHH), так і серин-треонінкінази [114, 115]. Як і інші фенольні сполуки, основні механізми антифібротичної й протипухлинної дії реїну пов'язані зі зниженням регуляції сигнальних шляхів NF- $\kappa$ B і STAT3 [67, 136]. Субодиниця NF- $\kappa$ B (P65), що бере участь у запальній відповіді, була значно знижена на 20 мкмоль/л реїну в ПЗК [67].

### 6.3. Катехін зеленого чаю

Зелений чай також відомий як *Camellia sinensis*. В азіатських країнах листя поширені, популярні й широко споживаються людьми для їх здоров'я та отримання лікувальних ефектів, таких як антиоксидантні, протизапальні, антипроліферативні, антиатеросклеротичні і протипухлинні [20, 49]. Екстракти зеленого чаю містять як поліфенольні, так і нефенольні компоненти. Фенольні сполуки в зеленому чаї переважно складаються з фенольних катехінів, включаючи (–)-епігалокатехін галат ((–)-epigallocatechin gallate – EGCG), (–)-епігалокатехін ((–)-epigallocatechin – ECG), (–)-епікатехін галат

((-)-epicatechin gallate — ECG), (-)-галокатехін ((-)-gallocatechin — GC) і (+)-катехін ((+)-catechin — C) [66]. EGCG є одним із найважливіших катехінів завдяки своєму високому вмісту й антиоксидантній активності.

Було показано, що EGCG пригнічує PDGF-індуковану проліферацію й міграцію ПЗК [76]. Було доведено, що EGCG пригнічує PDGF-індуковане тирозинове фосфорилування PDGF $\beta$ -рецептора, наступну активацію ERK і фосфоінозитид-3-кінази (phosphoinositide 3-kinase — PI3K)/АКТ-шляху. Крім того, попередня обробка EGCG інгібувала індуковану етанолом активацію ПЗК *in vitro*. Етанол значно збільшував продукцію білка  $\alpha$ -SMA (проколаген I типу), активував TGF- $\beta$ 1 й індукував фосфорилування P38 MAPK. Цікаво, що лікування EGCG значно знижувало продукцію всіх цих факторів і повністю блокувало фосфорилування P38 MAPK. До того ж, етанол-стимульована активація ПЗК із нормальних неактивних фенотипів у міофібробластоподібний фенотип інгібувалась EGCG [9]. Крім того, K. Shen et al. [103] показали, що EGCG може зменшувати фіброз печінки, послаблюючи ROS-індуковану загибель клітин гепатоцитів, і пригнічувати експресію генів профібротичних маркерів, таких як колаген I типу, фібронектин і  $\alpha$ -SMA в зірчастих клітинах.

#### 6.4. Ресвератрол

Ресвератрол, або 3,5,40-тригідроксистильбен, являє собою поліфенольну сполуку стильбену, яку можна знайти у винограді, малині, чорниці, какао й арахісі [2]. Він синтезується у відповідь на травми або дію патогенних мікроорганізмів рослин [46]. Велика кількість досліджень *in vitro* і *in vivo* продемонстрували захисні ефекти ресвератролу щодо низки захворювань, таких як серцево-судинні захворювання [28], цукровий діабет [15], неврологічні розлади [81, 117] і різні види раку [50, 63, 86]. Використання ресвератролу в лікуванні РПЗ було проведено в кількох дослідженнях *in vitro*. Було показано, що він індукує апоптоз РПЗ, сприяючи активації каспази-3, залишаючись при цьому нетоксичним для нормальних клітин ПЗ [145]. Крім того, ресвератрол підвищував хемочутливість клітин РПЗ, націлюючись на фактор автофагії-депривації поживних речовин-1 (nutrient-deprivation autophagy factor-1 — NAF-1) через сигналізацію ROS/ядерного фактора еритроїду 2 (nuclear factor erythroid 2 — NRF2) [27]. C. Zhou et al. [144] повідомили, що ресвератрол може підвищувати чутливість клітин РПЗ (MiaPaCa-2 і Panc-1) і знижувати рівень маркерів ракових стовбурових клітин шляхом пригнічення SREBP1 у моделях як *in vitro*, так і *in vivo*. Цікаво, що L. Yang et al. [137] виявили, що на додаток до дії як супресора пухлини через підвищення регуляції BAX ресвератрол може діяти як активатор пухлини шляхом підвищення регуляції судинного ендотеліального фактора росту B (vascular endothelial growth factor B — VEGF-B) в клітинах Saran-2.

Активація ПЗК є важливим процесом у розвитку фіброгенезу ПЗ, що призводить до ХП і РПЗ. Було виявлено, що ресвератрол перешкоджає активації, інвазії, міграції та гліколізу ПЗК, індукованих ROS, шляхом пригнічення експресії мРНК 21 (miR-21)

і підвищення рівня фосфатизуючого й тензинового гомологу (phosphatase and tensin homolog — PTEN) білків [134]. У тому ж дослідженні результати продемонстрували, що ресвератрол пригнічує інвазію та міграцію клітин РПЗ, пригнічуючи опосередковану ROS/miR-21 активацію й гліколіз у ПЗК. Крім того, було показано, що ресвератрол пригнічує життєздатність ПЗК за рахунок зниження кількох основних фіброгенних медіаторів, таких як  $\alpha$ -SMA, колаген I типу й фібронектин, які пов'язані зі зниженою регуляцією сигнального шляху NF- $\kappa$ B [67].

#### 6.5. Емодин

Емодин (1,3,8-тригідрокси-6-метилантрахінон), важливий компонент *алоє вера*, може бути витягнутий із рослин представників родини Polygonaceae, таких як *Palmatum Rheum*. Різноманітні дослідження показали, що емодин чинить різні фармакологічні ефекти, зокрема антизапальний, антиангіогенний та антидисліпідемічний, крім протипухлинного потенціалу *in vitro* і *in vivo* [36, 43, 44, 67, 118]. Емодин продемонстрував потужну протипухлинну активність при РПЗ, про що свідчать кілька досліджень *in vitro* і *in vivo*, він пригнічує клітинну проліферацію й індукує апоптоз за допомогою різних механізмів [67, 68]. Крім того, комбінація емодину й існуючих хімотерапевтичних препаратів для РПЗ ще більше підвищила хіміочутливість клітин РПЗ [43].

У літературі тільки одне дослідження вивчало антифібротичну активність емодину щодо ПЗК. Лікування емодином (4 ммоль/л) значно зменшувало життєздатність ПЗК за рахунок зниження експресії мРНК і білка ряду фіброзних медіаторів, зокрема  $\alpha$ -SMA, колагену I типу та фібронектину [67]. Автори припустили, що концентрація, яка використовується в експериментах *in vitro*, не повинна бути вищою за 5 мкмоль/л.

#### 6.6. Елагова кислота

Елагова кислота — це рослинний нефлавоноїдний поліфенол, що переважно міститься у фруктах і горіхах, таких як виноград, гранати й волоські горіхи [93]. Останніми десятиліттями повідомлялося про користь елагової кислоти для здоров'я, було показано, що вона ефективна не тільки для лікування хронічних метаболічних станів і захворювань, таких як дисліпідемія, неалкогольна жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність і цукровий діабет 2-го типу [57, 89], але і як протипухлинний засіб [19, 33].

У кількох дослідженнях, проведених на моделях ХП і/або РПЗ, була оцінена антифібротична активність елагової кислоти, і її основні механізми показані на рис. 4. Лікування елаговою кислотою в експериментальній моделі ХП із використанням щурів лінії Вістар Бонн/Кодорі значно гальмувало розвиток фіброзу ПЗ. Експресія мРНК  $\alpha$ -SMA і TGF- $\beta$ 1 була помітно зниженою. Крім того, значно знижувалася інфільтрація макрофагів або моноцитів і продукція ROS.

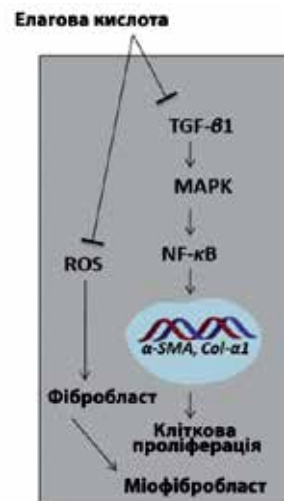
Лікування елаговою кислотою [110] інгібувало проліферацію й міграцію ПЗК, індуковану PDGF-BB. Хоча рівні білка PDGF- $\beta$ -рецептора не змінювалися, елагова кислота інгібувала фосфорилування рецепторів тирозину, таких як ERK і АКТ. Таким чином, елагова кислота зменшувала активацію низхідного сигнального шляху протоонкогена RAF серин/

треонін-протеїнкінази (proto-oncogene serine/threonine-protein kinase – c-Raf)/MAPK/ERK і PI3K/АКТ, які важливі для проліферації й міграції клітин ПЗК [77]. А. Masamune et al. [77] повідомили, що елагова кислота інактивує ПЗК шляхом ослаблення рівнів білка  $\alpha$ -SMA і ЕСМ проколагену I і III типу. Більше того, лікування елаговою кислотою інгібувало IL-1 $\beta$ - і TNF- $\alpha$ -індукований MCP-1 у ПЗК, що корелюють з AP-1, але не NF- $\kappa$ B. Було також виявлено, що елагова кислота запобігає трансформації ПЗК із статичних у міофібробластоподібні фенотипи.

#### 6.7. Ембелін

Ембелін – це природний бензохінон, що може бути витягнутий із плодів (ягід) рослини *Embelia gibes* Burm f. (Myrsinaceae). Він був використаний для виготовлення традиційних лікарських засобів в Індії. Було показано, що ембелін чинить різні фармакологічні ефекти, зокрема як протипухлинний агент шляхом пригнічення міграції клітин, інвазії й індукції апоптозу в товстій кишці, легенях і ракових клітинах легенів [53, 59, 131].

Антифібротична активність ембеліну була продемонстрована в моделі РПЗ [33], причому результати показали, що ембелін пригнічує як клітини РПЗ, так і ПЗК дозозалежним чином. Цікаво, що ембелін у поєднанні з елаговою кислотою в низьких концентраціях (0,5–3 мкмоль/л) синергічно посилював апоптоз і знижував проліферацію клітин порівняно з традиційними методами лікування. Аналогічне спостереження також проводилося щодо підшкірного ксенотрансплантата моделі РПЗ у мишей, у якій ембелін самостійно або в комбінації з елаговою кислотою значно зменшував розмір і клітинність пухлини. Механізм, що лежить в основі дії ембеліну, полягає в дефосфорилюванні STAT3 і зниженні експресії його низхідної мішені – сурвівіну у клітинах РПЗ [33]. У клітинах РПЗ (MIA PaCa-2 і HPAF-II) було продемонстровано, що ембелін стимулює апоптоз й реверсує антиапоптотичний ефект Х-зчепленого білка апоптозу (X-linked apoptosis protein – XIAP), запобігаючи взаємодії XIAP з каспазами, також було виявлено, що він пригнічує експресію XIAP, сурвівіну, інгібітору апоптозу 1 і 2 (inhibitor of apoptosis 1 and 2 – IAP1/2), фактора 1, асоційованого з рецептором фактора некроза пухлини (tumor necrosis factor receptor-associated factor 1 – TRAF1), клітинного FLICE (FADD-подібного IL-1 $\beta$ -ферменту) інгібуючого білка (сFILP), В-клітинної лімфоми 2 (B-cell lymphoma 2 – BCL-2), В-клітинної лімфоми Х (B-cell lymphoma-X – BCL-X) шляхом пригнічення активації NF- $\kappa$ B [3, 33]. У моделі ксенотрансплантатів миші РПЗ було повідомлено, що ембелін зменшує зростання пухлини, і результати також показали, що ембелін швидко метаболізується після перорального введення в моделі ксенотрансплантата миші [33]. Крім того, було виявлено, що ембелін інгібує проліферацію ракових клітин шляхом пригнічення сигнального шляху SHN, що має значення не тільки для стимулювання клітинної проліферації, а й для клітинної інвазії, метастазування і зростання пухлини. Передбачалося, що таргетування SHN може інактивувати ПЗК, оскільки експресія SHN, як повідомлялося, сприяє зростанню



**Рис. 4.** Механізми, що беруть участь в антифібротичній активності елагової кислоти. Елагова кислота може знижувати активність мієлопероксидази і вміст колагену. Крім того, вона послаблює експресію TGF- $\beta$ 1, а також модулює його низхідний сигнальний шлях. Кількість  $\alpha$ -SMA і макрофагів моноцитів (ED)-позитивних клітин зменшується після обробки елаговою кислотою, вона інгібує пригнічення продукції ROS, що стимулюється TGF- $\beta$ 1 і PDGF. Крім цього, елагова кислота може пригнічувати гени  $\alpha$ -SMA і колагену ( $\alpha$ 1(I) проколаген і  $\alpha$ 1(III) проколаген). У клітинах РПЗ елагова кислота може знижувати транскрипційну активність NF- $\kappa$ B, стимулювати апоптоз і зменшувати проліферацію клітин.



**Рис. 5.** Механізми, що беруть участь в антифібротичній активності ембеліну. Антифібротична активність ембеліну вивчалася в моделі РПЗ, де він може пригнічувати виживаність ПЗК дозозалежним чином. Ембелін знижує регуляцію сигнального шляху SHN, і, отже, знижується експресія фіброгенних медіаторів, таких як  $\alpha$ -SMA, фібронектин, колаген I типу. Це говорить про те, що ембелін здатний пом'якшувати розвиток фіброзу.

пухлини через ПЗК-індуковане утворення десмоплазії, а також впливає на рухливість і диференціювання ПЗК [12, 52]. Механізми дії, що лежать в основі антифібротичної активності ембеліну, показані на рис. 5.

#### 6.8. Ерубєрин А

Ерубєрин А – це сполука, що отримується з рослини папороті *Pronerphrium renanganum*. Це органічний



глікозид флаванолу, повідомлялося, що він чинить антиоксидантну дію і знижує вироблення прозапальних цитокінів та пов'язаних із цукровим діабетом окиснювачів, таких як перекис водню [25, 143]. Було також продемонстровано, що еруберин А чинить потужну цитотоксичну дію на фібробласти L929 і клітини HeLa [34]. Досі тільки одне дослідження вивчало антифібротичну активність еруберину А щодо ПЗК, а саме LTC-14. Швидкість росту клітин LTC-14 знижувалася після лікування еруберином А дозозалежним чином і значно пригнічувалася експресія генів фіброзних ниток і медіаторів ПКМ, включаючи гладком'язовий  $\alpha$ -актин (*Acta 2*), колаген I- $\alpha 1$  типу (*Col I- $\alpha 1$* ) і фібронектин-1 (*FN1*) в концентрації 20 мг/мл – концентрація, що не викликала цитотоксичних ефектів [116]. Аналогічні результати спостерігалися і в клітинах PANC-1, оброблених еруберином А. Еруберин А інгібував активацію NF- $\kappa$ B і сигнальних компонентів SHH, а також пригнічував активацію шляху P3K/AKT, пов'язаного із запаленням і фіброгенезом каскадів, що стоять нижче [116]. Доза еруберину А 20 мг/мл інгібувала TGF- $\beta$ -індуковане фосфорилування AKT і послаблювала  $\alpha$ -SMA як на білковому, так і на цитоплазматичному рівнях у клітинах LTC-14 і PANC-1 [116]. Про вплив еруберину А на ПЗК і РПЗ повідомлялося менше, тому для подальшого розуміння необхідні додаткові дослідження.

#### 6.9. Метформін

Метформін є одним із похідних гуанідину, на який багата *Galega officinalis* (добре відома європейська козяча рута), і, як було показано в 1918 році, знижує рівень глюкози в крові [11]. Метформін є пероральним антидіабетичним препаратом для хворих на цукровий діабет 2-го типу та допомагає контролювати кількість глюкози, що виробляється печінкою. Повідомлялося також, що він чинить протипухлинну дію на різні типи раку, включаючи рак молочної залози, яєчників, ПЗ і товстої кишки, модулюючи запальні реакції й ракові стовбурові клітини [4, 21, 38, 106].

Було показано, що метформін пригнічує десмопластичну реакцію й підвищує хемочутливість ПАПЗ до гемцитабіну шляхом активації AMPK. Крім того, дослідження *in vivo* та *in vitro* показали, що метформін-опосередкована активація AMPK інгібує прогресування РПЗ, відбувається значне зниження рівнів TGF- $\beta 1$ ,  $\alpha$ -SMA і колагену в мікрооточенні пухлини, а також регулюється діяльність ПЗК [30, 127]. Крім того, метформін підвищував чутливість ПЗК і клітин РПЗ у відповідь на лікування гемцитабіном. Комбіноване лікування метформіном і гемцитабіном значно знижувало експресію SHH за рахунок пригнічення продукції VEGF і неоваскуляризації пухлини, тим самим покращуючи хіміочутливість клітин РПЗ до гемцитабіну [30, 91]. Однак резистентність ПЗК до метформіну може бути підвищена при більш високому споживанні глюкози, і було висловлене припущення, що мікрооточення пухлини відіграє ключову роль у визначенні ефекту метформіну [140]. Антифібротична активність цих фітохімічних речовин, а також їх механічна дія подані в табл. 1.

## 7. Висновки

Фітохімічні речовини показали багатогранну біологічну активність у підтримці здоров'я людини і профілактиці захворювань. У цьому огляді ми навели дані про декілька фітохімічних речовин, які недавно були оцінені щодо їх антифібротичної активності, а також про основні механізми і ключові молекули, які можуть служити потужними й новими антифібротичними агентами таргетування ПЗК для їх опосередкованої лікувальної дії при ХП і РПЗ. Активація ПЗК може бути стимульована пошкодженням клітин або запаленням ПЗ, що індукує проліферацію ПЗК і секрецію цитокінів і білків ПКМ, підтримуючи розвиток фіброзу і стимулюючи клітинне мікрооточення, сприятливе для розвитку ХП і РПЗ. Щодо розглянутих фітохімічних агентів, то більшість досліджень, які вивчають їхню потенційну антифібротичну активність, були проведені з використанням моделей РПЗ, а лікування реїном і елаговою кислотою було протестоване тільки на моделях ХП. Крім того, куркумін був протестований більш інтенсивно порівняно з іншими селективними фітохімічними речовинами. Цікаво відзначити, що більшість селективних фітохімічних речовин виявляли подібні механізми дії, що лежало в основі їх антифібротичної дії щодо ПЗК у моделях як ХП, так і РПЗ. Зокрема, було показано, що фітохімічні речовини деактивують ПЗК, зменшуючи їх проліферацію, за допомогою регуляції ERK1/2, P38 MAPK і сигнальних шляхів SHH і P3K/AKT, пригнічуючи міграцію ПЗК і фіброгенез. Лікування реїном та елаговою кислотою деактивувало ПЗК шляхом зниження експресії їх фіброгенних маркерів ( $\alpha$ -SMA) і розчинних факторів, таких як ЕСМ (фібронектин і колаген) і TGF- $\beta$ , які асоційовані з фіброзом ПЗ. Залучення вищезазначених механізмів пояснює можливість цих селективних фітохімічних речовин діяти як нові антифібротичні агенти для лікування ХП і РПЗ.

Їх потенціал як нових антифібротичних агентів заснований на доклінічних дослідженнях. Важливо розглянути кілька питань, пов'язаних із доставкою ліків і низькою біодоступністю, перш ніж використовувати їх у клінічних умовах. Однією із стратегій лікування для підвищення їхньої терапевтичної ефективності є синтез аналогів шляхом модифікації хімічних структур. Якщо взяти куркумін як приклад, то було доведено, що аналог куркуміну L49H37 чинить потужну антипроліферативну дію на ПЗК у концентрації, яка набагато нижча, ніж куркумін. Наскільки нам відомо, усі синтетичні аналоги інших селективних фітохімічних речовин, за винятком еруберину А, були синтезовані і протестовані головним чином на моделях раку та інших захворювань [24, 26, 39, 54, 107, 119]. Тому вкрай важливо перевірити їх ефективність проти ПЗК на моделях як ХП, так і РПЗ. Крім того, куркумін був підданий клінічним випробуванням, і пацієнти з РПЗ показали задовільну переносимість, була підтверджена ефективність лікування. Однак проблема низької біодоступності може перешкодити досягненню терапевтичної ефективності. Останніми роками для таргетної доставки ліків розвивається використання систем наночастинок, включаючи полімери, ліпосоми й деякі спеціальні фрагменти [88].

За винятком ерубєрину А, ці селективні фітохімічні речовини були вміщені в наночастинки, перевірена їхня терапевтична ефективність при різних захворюваннях, головним чином при раку [99]. Лікування РПЗ куркуміном, метформіном та елаговою кислотою показало багатообіцяючі результати [105, 124, 133]. З огляду на економічну доцільність та нетоксичні властивості селективних фітохімічних

речовин, а також багатообіцяючі результати лікування щодо ПЗК на моделях ХП і РПЗ, слід заохочувати подальше вивчення рослин або їх похідних сполук із метою виділення, ідентифікації та оцінки переваг для виявлення більшої кількості потенційних антифібротичних агентів для лікування пацієнтів із ХП і РПЗ.

Переклад канд. мед. наук Л. О. Ярошенко  
Редагування проф. Н. Б. Губєргріц

**Таблиця 1.** Механізми дії фітохімічних речовин для гальмування активності ПЗК на моделях ХП і/або РПЗ

Фітохімічні речовини	Захворювання	Тестова модель	Дозування	Метаболічні реакції/механізми	Джерело
Куркумін	ХП	<i>In vitro</i> TGF- $\beta$ стимулював культивовані ПЗК (LTC-14)	20 мкмоль/л	1. Знижена регуляція передачі сигналів NF- $\kappa$ B шляхом зменшення субодиноці P65. 2. Відзначене зниження продукції фіброгенних медіаторів ( <i>Acta 2</i> , <i>Col <math>\alpha</math>1</i> і <i>FN1</i> ), індукованих TGF- $\beta$ .	[67]
	РПЗ	<i>In vitro</i> , культивовані ПЗК	5–25 мкмоль/л	1. Інгібована PDGF-індукована проліферація; 2. Зниження експресії генів $\alpha$ -SMA, IL-1 $\beta$ , <i>Col I</i> і <i>Col III</i> . 3. Інгібується вироблення TNF- $\alpha$ -індукованого MCP-1.	[78]
	РПЗ	<i>In vitro</i> , культивовані ПЗК	1–25 мкмоль/л	1. Інгібує клітинну проліферацію й індукує клітинний апоптоз. 2. Підвищене фосфорилування ERK1/2 при більш низьких концентраціях (1 і 10 мкмоль/л).	[55]
Реїн	ХП	<i>In vivo</i> , мишача модель церулейн-індукованого ХП	50 мг/кг/доба	1. Ослаблений фіброгенез за рахунок зниження імунореактивності фіброзних активаторів ( $\alpha$ -SMA і TGF- $\beta$ ) і зменшення відкладення фібронектину (FN1 і колагену I типу).	[114]
	ХП	<i>In vitro</i> TGF- $\beta$ стимулював культивовані клітини LTC-14	20 мкмоль/л	1. Зменшений P65 (субодиноця NF- $\kappa$ B). 2. Інгібує вироблення фіброгенних медіаторів ( <i>Acta 2</i> , <i>Col <math>\alpha</math>1</i> і <i>FN1</i> ). 3. Низхідний регульований сигнальний шлях NF- $\kappa$ B.	[67]
	РПЗ	<i>In vitro</i> , людські ракові клітини ПЗ ВхРС-3, PANC-1, Patu8988T і AsPC-1	60 мкмоль/л	Пригнічує конститутивне фосфорилування тирозину STAT3 й індукує апоптоз у ракових клітинах ПЗ.	[20]
		<i>In vivo</i> , ксенотрансплантат мишей BALB/c	60 мг/кг	1. Пригнічення росту пухлини. 2. Зниження експресії p-STAT-3 і p-EGFR. 3. Знижена регуляція сигнального шляху STAT-3.	
	РПЗ	<i>In vitro</i> , культивування ПЗК і тестування клітин ссавців	20 мкмоль/л	1. Пригнічує різні фіброзні й пухлинні маркери ( $\alpha$ -SMA, фібронектин, колаген I типу, N-кадгерин і MMPs). 2. Модулює як сигнальні шляхи sonic hedgehog (SHH), так і серин-треонінкінази.	[136]
Зелений чай [(–)-епігалогалат (EGCG)]	ХП	<i>In vitro</i> , культивовані ПЗК	25 мкмоль/л	1. Інгібовані етанолом морфологічні зміни ПЗК від нормального спочиваючого фенотипу до міофібробластоподібних. 2. Зниження продукції $\alpha$ -SMA; пригнічення продукції проколагену I типу. 3. Активована секреція TGF- $\beta$ 1. 4. Скасували етанол-індуковане збільшення фосфорилування MAPK P38.	[103]

Фітохімічні речовини	Захворювання	Тестова модель	Дозування	Метаболічні реакції/механізми	Джерело
Зелений чай [(-)-епігалогалогалат (EGCG)]	РПЗ	<i>In vitro</i> , щурячі ПЗК	1–25 мкмоль/л	1. Інгібована PDGF-індукована проліферація й міграція. 2. Інгібує прогресію клітинного циклу поза фазою G1. 3. Інгібується PDGF-індуковане фосфорилування ERK і АКТ.	[9]
	Фіброз печінки	Культивовані зірчасті клітини <i>in vitro</i>	10 мкмоль/л	1. Значно знижений інгібітор металопептидази (TIMP1), тобто інгібітор ферментів при фіброзі в мишей. 2. Знижена експресія генів профібротичних маркерів, таких як колаген I типу, фібронектин і $\alpha$ -SMA.	[2]
Ресвератрол	РПЗ	<i>In vitro</i> культивовані клітинні лінії MiaPaC-2 і PANC-1	50 мкмоль/л	1. Підвищена чутливість РПЗ до гемцитабіну; інгібування синтезу ліпідів. 2. Підтримує клітинну реакцію, індуковану гемцитабіном, шляхом пригнічення SREBP1.	[137]
		<i>In vivo</i> , генетично модифіковані миші, модель миші КРС	50 мг/кг/доба		
	<i>In vitro</i> , культивовані людські ПЗК від пацієнта	1–200 мкмоль/л	1. Інгібована H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -стимульована активація, міграція та інвазія ПЗК. 2. Зниження ROS-індукованої експресії miR-21 і підвищення експресії PTEN.	[36]	
Емодин	ХП	<i>In vivo</i> , TGF- $\beta$ стимульовані культивовані клітини LTC-14	4 мкмоль/л	1. Зменшений p65 (субодиниця NF- $\kappa$ B). 2. Інгібує вироблення фіброгенних медіаторів ( <i>Acta2</i> , <i>Col <math>\alpha</math>1</i> і <i>FN1</i> ). 3. Знижена регуляція сигнального шляху NF- $\kappa$ B.	[67]
Елагова кислота	ХП	<i>In vivo</i> , на самцях щурів породи Wistar Бонн/Коборі	100 мг/кг/доба	1. Ослаблена активність мієлопероксидази. 2. Зниження вмісту колагену, зниження експресії TGF- $\beta$ 1 і зменшення кількості $\alpha$ -SMA й макрофагів моноцитів (ED)-позитивних клітин. 3. Інгібування TNF- $\beta$ 1 і тромбоцитарного фактора росту (PDGF), індукованих ROS.	[77]
	РПЗ	<i>In vitro</i> , щурячі ПЗК	25 мг/мл	1. Знижена регуляція $\alpha$ -SMA, колагену ( $\alpha$ -1(I) проколаген і $\alpha$ -1(III) проколаген). 2. Інгібується трансформація свіжоізоляованих спочиваючих ПЗК у міофібробласт.	[53]
		<i>In vitro</i> , MIA PaCa-2; клітини HPAF-II	10–30 мкмоль/л	1. Зниження транскрипційної активності NF- $\kappa$ B. 2. Стимуляція апоптозу й пригнічення проліферації ракових клітин ПЗ.	[110]
<i>In vivo</i> , клітини ксенотрансплантата РПЗ (миші)	150 мг/кг при дієті	Зниження росту пухлини в мишей.			
Ембелін	РПЗ	<i>In vitro</i> , клітинні лінії AsPC-1, PANC-1, MIA PaCa-2 и Hs766T	1–15 мкмоль/л	Інгібує ріст клітин; пригнічує сигнальний шлях SHH.	[4]
		<i>In vivo</i> , клітини ксенотрансплантата РПЗ (миші) (AsPC-1)	40 мг/кг	1. Інгібує проліферацію пухлинних клітин та індукує апоптоз. 2. Інгібується ангиогенез.	
	<i>In vitro</i> , MIA PaCa-2; клітини HPAF-II	10–30 мкмоль/л	Стимуляція апоптозу і пригнічення проліферації клітин РПЗ. Зниження росту пухлини в мишей.	[110]	
	<i>In vivo</i> , клітини ксенотрансплантата РПЗ (миші)	450 мг/кг при дієті			

Фітохімічні речовини	Захворювання	Тестова модель	Дозування	Метаболічні реакції/механізми	Джерело
Метформін	РПЗ	У природних умовах, генетично модифіковані породи мишей, ПЗК мишей	200 мг/кг/доба	1. Пригнічує ріст і прогресування ПАПЗ. 2. Зниження виробництва $\alpha$ -SMA і ЕСМ. 3. Анти-ПЗК діє через зниження експресії SHH, таким чином зменшуючи VEGF, неоваскуляризацію пухлини й десмопластичну реакцію.	[140]
		<i>In vitro</i> , людська ракова клітина ПЗ AsPC-1, ВхРСЗ, СФРАС-1, Панс-1 і SW1990	5 ммоль/л 100 мг/кг	1. Значно знижена мРНК експресія CTGF, TGF- $\beta$ 1 і PDGF-A. 2. Пригнічення секреції TGF- $\beta$ 1 через активацію сигнального шляху AMPK. 3. Інгібується інвазійна й міграційна здатність ПЗК.	[127]
		<i>In vivo</i> , модель ортопичного РПЗ голих мишей Valb/c		1. Зниження вмісту $\alpha$ -SMA-позитивних клітин і колагену в мікрооточенні пухлини. 2. Підвищена хіміочутливість до гемцитабіну за рахунок інгібування осадження ПКМ.	
Ерубєрин А	РПЗ	<i>In vitro</i> , клітинна лінія щура LTC-14; клітинна лінія людини PDAC PANC-1	20 мг/мл	1. Антифібротичний ефект; пригнічення TGF- $\beta$ -індукованого фіброгенного медіатора. 2. Знижена регуляція активації сигнальних компонентів NF- $\kappa$ B і SHH. 3. Пригнічується активація сигнального шляху PI3K/AKT.	[39]

#### Література:

- Aggarwal B. B. Targeting inflammation-induced obesity and metabolic diseases by curcumin and other nutraceuticals. *Ann. Rev. Nutr.* 2010. Vol. 30. P. 173–199.
- Aggarwal B. B., Bhardwaj A., Aggarwal R. S., Seeram N. P., Shishodia S., Takada Y. Role of resveratrol in prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2004. Vol. 24. P. 2783–2840.
- Ahn K. S., Sethi G., Aggarwal B. B. Embelin, an inhibitor of X chromosome-linked inhibitor-of-apoptosis protein, blocks nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) signaling pathway leading to suppression of NF-kappaB-regulated antiapoptotic and metastatic gene products. *Mol. Pharmacol.* 2007. Vol. 71. P. 209–219.
- Algire C., Amrein L., Zakikhani M., Panasci L., Pollak M. Metformin blocks the stimulative effect of a high-energy diet on colon carcinoma growth in vivo and is associated with reduced expression of fatty acid synthase. *Endocr. Relat. Cancer.* 2010. Vol. 17. P. 351–360.
- Allam A., Thomsen A. R., Gothwal M., Saha D., Maurer J., Brunner T. B. Pancreatic stellate cells in pancreatic cancer: in focus. *Pancreatol.* 2017. Vol. 17. P. 514–522.
- Apte M., Pirola R., Wilson J. The fibrosis of chronic pancreatitis: new insights into the role of pancreatic stellate cells. *Antioxidants Redox Signal.* 2011. Vol. 15. P. 2711–2722.
- Apte M. V., Haber P. S., Darby S. J., Rodgers S. C., McCaughan G. W., Korsten M. A. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut.* 1999. Vol. 44. P. 534–541.
- Apte M. V., Phillips P. A., Fahmy R. G., Darby S. J., Rodgers S. C., McCaughan G. W. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology.* 2000. Vol. 118. P. 780–794.
- Asaumi H., Watanabe S., Taguchi M., Tashiro M., Nagashio Y., Nomiya Y. Green tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate inhibits ethanol-induced activation of pancreatic stellate cells. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 36. P. 113–122.
- Azimi H., Khakshur A. A., Abdollahi M., Rahimi R. Potential New pharmacological agents derived from medicinal plants for the treatment of pancreatic cancer. *Pancreas.* 2015. Vol. 44. P. 11–15.
- Bailey C. J. Metformin: historical overview. *Diabetologia.* 2017. Vol. 60. P. 1566–1576.
- Bailey J. M., Swanson B. J., Hamada T., Eggers J. P., Singh P. K., Caffery T. Sonic hedgehog promotes desmoplasia in pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14. P. 5995–6004.
- Ben-Harosh Y., Anosov M., Salem H., Yatchenko Y., Birk R. Pancreatic stellate cell activation is regulated by fatty acids and ER stress. *Exp. Cell Res.* 2017. Vol. 359. P. 76–85.
- Bharti A. C., Donato N., Singh S., Aggarwal B. B. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates the constitutive activation of nuclear factor-kappa B and I $\kappa$ B kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis. *Blood.* 2003. Vol. 101. P. 1053–1062.
- Bhatt J. K., Thomas S., Nanjan M. J. Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Res.* 2012. Vol. 32. P. 537–541.
- Bonam S. R., Wu Y. S., Tunki L., Chellian R., Halmuthur M. S. K., Muller S. What has come out from phytomedicines and herbal edibles for the treatment of cancer? *Chem. Med. Chem.* 2018. Vol. 13. P. 1854–1872.
- Braganza J. M., Lee S. H., McCloy R. F., McMahon M. J. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2011. Vol. 377. P. 1184–1197.

18. Bynigeri R. R., Jakkampudi A., Jangala R., Subramaniam C., Sasikala M., Rao G. V. Pancreatic stellate cell: Pandora's box for pancreatic disease biology. *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23. P. 382–405.
19. Ceci C., Tentori L., Atzori M. G., Lacal P. M., Bonanno E., Scimeca M. Ellagic acid inhibits bladder cancer invasiveness and in vivo tumor growth. *Nutrients.* 2016. Vol. 8. P. E744.
20. Chacko S. M., Thambi P. T., Kuttan R., Nishigaki I. Beneficial effects of green tea: a literature review. *Chin. Med.* 2010. Vol. 5. P. 13.
21. Chae Y. K., Arya A., Malecek M. K., Shin D. S., Carneiro B., Chandra S. Repurposing metformin for cancer treatment: current clinical studies. *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. P. 40767–40780.
22. Chand S. K., Pendharkar S. A., Bharmal S. H., Bartlett A. S., Pandol S. J., Petrov M. S. Frequency and risk factors for liver disease following pancreatitis: a population-based cohort study. *Dig. Liver Dis.* 2019. Vol. 51. P. 551–558.
23. Chang C. Y., Chan H. L., Lin H. Y., Way T. D., Kao M. C., Song M. Z. Rhein induces apoptosis in human breast cancer cells. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012. Vol. 2012. P. 952504.
24. Chatterjee A., Ronghe A., Padhye S. B., Spade D. A., Bhat N. K., Bhat H. K. Antioxidant activities of novel resveratrol analogs in breast cancer. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2018. Vol. 32. P. e21925.
25. Chen J., Chen X., Lei Y., Wei H., Xiong C., Liu Y. Vascular protective potential of the total flavanol glycosides from *Abacopteris penangiana* via modulating nuclear transcription factor-kappaB signaling pathway and oxidative stress. *J. Ethnopharmacol.* 2011. Vol. 136. P. 217–223.
26. Chen K. C., Juang S. H., Lien J. C. Identification of anti-proliferative emodin analogues as inhibitors of epidermal growth factor receptor in cancer. *Int. J. Mol. Med.* 2019. Vol. 43. P. 1281–1288.
27. Cheng L., Yan B., Chen K., Jiang Z., Zhou C., Cao J. Resveratrol-induced downregulation of NAF-1 enhances the sensitivity of pancreatic cancer cells to gemcitabine via the ROS/Nrf2 signaling pathways. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018. Vol. 2018. P. 9482018.
28. Cho S., Namkoong K., Shin M., Park J., Yang E., Ihm J. Cardiovascular protective effects and clinical applications of resveratrol. *J. Med. Food.* 2017. Vol. 20. P. 323–334.
29. Cong X. D., Ding M. J., Dai D. Z., Wu Y., Zhang Y., Dai Y. ER stress, p66shc, and p-Akt/Akt mediate adjuvant-induced inflammation, which is blunted by argirein, a supermolecule and rhein in rats. *Inflammation.* 2012. Vol. 35. P. 1031–1040.
30. Duan W., Chen K., Jiang Z., Chen X., Sun L., Li J. Desmoplasia suppression by metformin-mediated AMPK activation inhibits pancreatic cancer progression. *Cancer Lett.* 2017. Vol. 385. P. 225–233.
31. Dunér S., Lopatko Lindman J., Ansari D., Gundewar C., Andersson R. Pancreatic cancer: the role of pancreatic stellate cells in tumor progression. *Pancreatol.* 2011. Vol. 10. P. 673–681.
32. Durgaprasad S., Pai C. G., Vasanthkumar Alvres J. F., Namitha S. A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. *Indian J. Med. Res.* 2005. Vol. 122. P. 315–318.
33. Edderkaoui M., Lugea A., Hui H., Eibl G., Lu Q. Y., Moro A. Ellagic acid and embelin affect key cellular components of pancreatic adenocarcinoma, cancer, and stellate cells. *Nutr. Cancer.* 2013. Vol. 65. P. 1232–1244.
34. Fang J. B., Chen J. C., Duan H. Q. Constituents from *Abacopteris penangiana* and their cytotoxicity activity. *Chin. Tradit. Herb. Drugs.* 2010. Vol. 10. P. 1601–1604.
35. Fernand V. E., Losso J. N., Truax R. E., Villar E. E., Bwambok D. K., Fakayode S. O. Rhein inhibits angiogenesis and the viability of hormone-dependent and -independent cancer cells under normoxic or hypoxic conditions in vitro. *Chem. Biol. Interact.* 2011. Vol. 192. P. 220–232.
36. Gaman L., Dragos D., Vlad A., Robu G. C., Radoi M. P., Stroica L. Phytoceuticals in acute pancreatitis: targeting the balance between apoptosis and necrosis. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2018. Vol. 2018. P. 5264592.
37. Goel A., Kunnumakkara A. B., Aggarwal B. B. Curcumin as “Curecumin”: from kitchen to clinic. *Biochem. Pharmacol.* 2008. Vol. 75. P. 787–809.
38. Gou S., Cui P., Li X., Shi P., Liu T., Wang C. Low concentrations of metformin selectively inhibit CD133+ cell proliferation in pancreatic cancer and have anticancer action. *PLoS One.* 2013. Vol. 8. P. e63969.
39. Gu L., Zhang H., Liu T., Draganov A., Yi S., Wang B. Inhibition of MDM2 by a rhein-derived compound AQ-101 suppresses cancer development in SCID mice. *Mol. Cancer Ther.* 2018. Vol. 17. P. 497–507.
40. Gunda V., Soucek J., Abrego J., Goode G., Vernucci E., Shukla S. K. Abstract 459. P. Targeting MUC1 mediated nucleotide metabolism sensitizes pancreatic tumors to radiation therapy. Proceedings: American association for cancer research annual meeting 2017, Washington, DC. *Cancer Res.* 2017. P. AM2017–A2459.
41. Gunda V., Soucek J., Abrego J., Shukla S. K., Goode G. D., Vernucci E. MUC1-mediated metabolic alterations regulate response to radiotherapy in pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2017. Vol. 23. P. 5881–5891.
42. Gundewar C., Ansari D., Tang L., Wang Y., Liang G., Rosendahl A. H. Antiproliferative effects of curcumin analog L49H37 in pancreatic stellate cells: a comparative study. *Ann. Gastroenterol.* 2015. Vol. 28. P. 391–398.
43. Guo H. C., Bu H. Q., Luo J., Wei W. T., Liu D. L., Chen H. Emodin potentiates the antitumor effects of gemcitabine in PANC-1 pancreatic cancer xenograft model in vivo via inhibition of inhibitors of apoptosis. *Int. J. Oncol.* 2012. Vol. 40. P. 1849–1857.
44. Han J. W., Shim D. W., Shin W. Y., Heo K. H., Kwak S. B., Sim E. J. Anti-inflammatory effect of emodin via attenuation of NLRP3 inflammasome activation. *Int. J. Mol. Sci.* 2015. Vol. 16. P. 8102–8109.
45. Haqq J., Howells L. M., Garcea G., Metcalfe M. S., Steward W. P., Dennison A. R. Pancreatic stellate cells and pancreas cancer: current perspectives and future strategies. *Eur. J. Cancer.* 2014. Vol. 50. P. 2570–2582.
46. Hasan M., Bae H. An overview of stress-induced resveratrol synthesis in grapes: perspectives for resveratrol-enriched grape products. *Molecules.* 2017. Vol. 22. P. E294.
47. He Z. H., Zhou R., He M. F., Lau C. B., Yue G. G., Ge W. Anti-angiogenic effect and mechanism of rhein from *Rhizoma Rhei*. *Phytomedicine.* 2011. Vol. 18. P. 470–478.

48. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 1605–1617.
49. Hosseini A., Ghorbani A. Cancer therapy with phytochemicals: evidence from clinical studies. *Avicenna J. Phytomed.* 2015. Vol. 5. P. 84–97.
50. Howells L. M., Berry D. P., Elliott P. J., Jacobson E. W., Hoffmann E., Hegarty B. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases – safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cancer Prev. Res.* 2011. Vol. 4. P. 1419–1425.
51. Hu L., Cui R., Liu H., Wang F. Emodin and rhein decrease levels of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in human pancreatic cancer cells and attenuate cancer cachexia in athymic mice carrying these cells. *Oncotarget.* 2017. Vol. 8. P. 88008–88020.
52. Huang M., Tang S. N., Upadhyay G., Marsh J. L., Jackman C. P., Shankar S. Embelin suppresses growth of human pancreatic cancer xenografts, and pancreatic cancer cells isolated from KrasG12D mice by inhibiting Akt and Sonic hedgehog pathways. *PLoS One.* 2014. Vol. 9. P. e92161.
53. Huang Y., Lu J., Gao X., Li J., Zhao W., Sun M. PEG-derivatized embelin as a dual functional carrier for the delivery of paclitaxel. *Bioconjug. Chem.* 2012. Vol. 23. P. 1443–1451.
54. Kalyanaraman B., Cheng G., Hardy M., Ouari O., Sikora A., Zielonka J. Modified metformin as a more potent anticancer drug: mitochondrial inhibition, redox signaling, antiproliferative effects and future EPR studies. *Cell Biochem. Biophys.* 2017. Vol. 75. P. 311–317.
55. Kanai M., Yoshimura K., Asada M., Imaizumi A., Suzuki C., Matsumoto S. A phase I/II study of gemcitabine-based chemotherapy plus curcumin for patients with gemcitabine-resistant pancreatic cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011. Vol. 68. P. 157–164.
56. Kanat O., Ertas H. Shattering the castle walls: anti-stromal therapy for pancreatic cancer. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2018. Vol. 10. P. 202–210.
57. Kang I., Buckner T., Shay N. F., Gu L., Chung S. Improvements in metabolic health with consumption of ellagic acid and subsequent conversion into urolithins: evidence and mechanisms. *Adv. Nutr.* 2016. Vol. 7. P. 961–972.
58. Kim H. W., Lee J. C., Paik K. H., Kang J., Kim J., Hwang J. H. Serum interleukin-6 is associated with pancreatic ductal adenocarcinoma progression pattern. *Medicine (Baltim).* 2017. Vol. 96. P. e5926.
59. Kim S. W., Kim S. M., Bae H., Nam D., Lee J. H., Lee S. G. Embelin inhibits growth and induces apoptosis through the suppression of Akt/mTOR/S6K1 signaling cascades. *The Prostate.* 2013. Vol. 73. P. 296–305.
60. Kocaadam B., Sanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. Vol. 57. P. 2889–2895.
61. Komar H. M., Serpa G., Kerscher C., Schwoegl E., Mace T. A., Jin M. Inhibition of Jak/STAT signaling reduces the activation of pancreatic stellate cells in vitro and limits caerulein-induced chronic pancreatitis in vivo. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 1787.
62. Kuhlmann L., Olesen S. S., Olesen A. E., Arendt-Nielsen L., Drewes A. M. Mechanism-based pain management in chronic pancreatitis – is it time for a paradigm shift? *Expert Rev. Clin Pharmacol.* 2019. Vol. 12. P. 249–258.
63. Kulkarni S. S., Canto C. The molecular targets of resveratrol. *Biochim. Biophys Acta.* 2015. Vol. 1852. P. 1114–1123.
64. Lafaro K. J., Melstrom L. G. The paradoxical web of pancreatic cancer tumor microenvironment. *Am. J. Pathol.* 2019. Vol. 189. P. 44–57.
65. Lee A. T., Xu Z., Pothula S. P., Patel M. B., Pirola R. C., Wilson J. S. Alcohol and cigarette smoke components activate human pancreatic stellate cells: implications for the progression of chronic pancreatitis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2015. Vol. 39. P. 2123–2133.
66. Lee L. S., Kim S. H., Kim Y. B., Kim Y. C. Quantitative analysis of major constituents in green tea with different plucking periods and their antioxidant activity. *Molecules.* 2014. Vol. 19. P. 9173–9186.
67. Lin Z., Zheng L. C., Zhang H. J., Tsang S. W., Bian Z. X. Anti-fibrotic effects of phenolic compounds on pancreatic stellate cells. *BMC Complement Altern. Med.* 2015. Vol. 15. P. 259.
68. Liu A., Chen H., Tong H., Ye S., Qiu M., Wang Z. Emodin potentiates the antitumor effects of gemcitabine in pancreatic cancer cells via inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B. *Mol. Med. Rep.* 2011. Vol. 4. P. 221–227.
69. Liu S. L., Cao S. G., Li Y., Sun B., Chen D., Wang D. S. Pancreatic stellate cells facilitate pancreatic cancer cell viability and invasion. *Oncol. Lett.* 2019. Vol. 17. P. 2057–2062.
70. Luttenberger T., Schmid-Kotsas A., Menke A., Siech M., Beger H., Adler G. Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis. *Lab. Invest.* 2000. Vol. 80. P. 47–55.
71. Madro A., Celinski K., Slomka M. The role of pancreatic stellate cells and cytokines in the development of chronic pancreatitis. *Med. Sci. Monit.* 2004. Vol. 10. P. RA166–RA170.
72. Maisonneuve P. Epidemiology and burden of pancreatic cancer. *Presse Med.* 2019. Vol. 48. P. e113–e123.
73. Manton T. S., Lunardi S., Al-Assar O., Masamune A., Brunner T. B. Pancreatic stellate cells radioprotect pancreatic cancer cells through beta1-integrin signaling. *Cancer Res.* 2011. Vol. 71. P. 3453–3458.
74. Masamune A., Kikuta K., Satoh M., Kume K., Shimosegawa T. Differential roles of signaling pathways for proliferation and migration of rat pancreatic stellate cells. *Tohoku J. Exp. Med.* 2003. Vol. 199. P. 69–84.
75. Masamune A., Kikuta K., Satoh M., Satoh A., Shimosegawa T. Alcohol activates activator protein-1 and mitogen-activated protein kinases in rat pancreatic stellate cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 302. P. 36–42.
76. Masamune A., Kikuta K., Satoh M., Suzuki N., Shimosegawa T. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate blocks PDGF-induced proliferation and migration of rat pancreatic stellate cells. *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11. P. 3368–3374.
77. Masamune A., Satoh M., Kikuta K., Suzuki N., Satoh K., Shimosegawa T. Ellagic acid blocks activation of pancreatic stellate cells. *Biochem. Pharmacol.* 2005. Vol. 70. P. 869–878.

78. Masamune A., Suzuki N., Kikuta K., Satoh M., Satoh K., Shimosegawa T. Curcumin blocks activation of pancreatic stellate cells. *J. Cell Biochem.* 2006. Vol. 97. P. 1080–1093.
79. Masamune A., Watanabe T., Kikuta K., Shimosegawa T. Roles of pancreatic stellate cells in pancreatic inflammation and fibrosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 7. P. S48–S54.
80. Mews P., Phillips P., Fahmy R., Korsten M., Pirola R., Wilson J. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut.* 2002. Vol. 50. P. 535–541.
81. Moussa C., Hebron M., Huang X., Ahn J., Rissman R. A., Aisen P. S. Resveratrol regulates neuro-inflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J. Neuroinflammation.* 2017. Vol. 14. P. 1.
82. Muniraj T., Jamidar P. A., Aslanian H. R. Pancreatic cancer: a comprehensive review and update. *Dis. Mon.* 2013. Vol. 59. P. 368–402.
83. Narkhede R. A., Desai G. S., Prasad P. P., Wagle P. K. Diagnosis and management of pancreatic adenocarcinoma in the background of chronic pancreatitis: core issues. *Dig. Dis.* 2019. Vol. 37. P. 315–324.
84. Ohnishi N., Miyata T., Ohnishi H., Yasuda H., Tamada K., Ueda N. Activin A is an autocrine activator of rat pancreatic stellate cells: potential therapeutic role of follistatin for pancreatic fibrosis. *Gut.* 2003. Vol. 52. P. 1487–1493.
85. Pang T. C. Y., Wilson J. S., Apte M. V. Pancreatic stellate cells: what's new? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2017. Vol. 33. P. 366–373.
86. Patel K. R., Brown V. A., Jones D. J., Britton R. G., Hemingway D., Miller A. S. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients. *Cancer Res.* 2010. Vol. 70. P. 7392–7399.
87. Petersen O. W., Nielsen H. L., Gudjonsson T., Villadsen R., Rank F., Niebuhr E. Epithelial to mesenchymal transition in human breast cancer can provide a nonmalignant stroma. *Am. J. Pathol.* 2003. Vol. 162. P. 391–402.
88. Poilil Surendran S., George Thomas R., Moon M. J., Jeong Y. Y. Nanoparticles for the treatment of liver fibrosis. *Int. J. Nanomed.* 2017. Vol. 12. P. 6997–7006.
89. Polce S. A., Burke C., Franca L. M., Kramer B., de Andrade Paes A. M., Carrillo-Sepulveda M. A. Ellagic acid alleviates hepatic oxidative stress and insulin resistance in diabetic female rats. *Nutrients.* 2018. Vol. 10. P. E531.
90. Pothula S. P., Xu Z., Goldstein D., Pirola R. C., Wilson J. S., Apte M. V. Key role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer. *Cancer Lett.* 2016. Vol. 381. P. 194–200.
91. Qian W., Li J., Chen K., Jiang Z., Cheng L., Zhou C. Metformin suppresses tumor angiogenesis and enhances the chemosensitivity of gemcitabine in a genetically engineered mouse model of pancreatic cancer. *Life Sci.* 2018. Vol. 208. P. 253–261.
92. Rawla P., Sunkara T., Gaduputi V. Epidemiology of pancreatic cancer: global trends, etiology and risk factors. *World J. Oncol.* 2019. Vol. 10. P. 10–27.
93. Saldanha E., Joseph N., Ravi R., Kumar A., Shetty V., Fayad R. Polyphenols in the prevention of acute pancreatitis: preclinical observations. In: P. Watson R. R., Preedy V. R., Zibadi S., editors. Polyphenols in human health and disease. San Diego, CA: Academic Press, 2014. P. 427–433.
94. Salvia R., Casciani F., Sereni E., Bassi C. Pancreatic cancer – what's next? *Presse Med.* 2019. Vol. 48. P. e187–e197.
95. Sanabria Mateos R., Conlon K.C. Pancreatic cancer. *Surgery.* 2016. Vol. 34. P. 282–291.
96. Schneider E., Schmid-Kotsas A., Zhao J., Weidenbach H., Schmid R. M., Menke A. Identification of mediators stimulating proliferation and matrix synthesis of rat pancreatic stellate cells. *Am J Physiol. Cell Physiol.* 2001. Vol. 281. P. C532–C543.
97. Schnittert J., Bansal R., Prakash J. Targeting pancreatic stellate cells in cancer. *Trends Cancer.* 2019. Vol. 5. P. 128–142.
98. Schwer C. I., Guerrero A. M., Humar M., Roesslein M., Goebel U., Stoll P. Heme oxygenase-1 inhibits the proliferation of pancreatic stellate cells by repression of the extracellular signal-regulated kinase1/2 pathway. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008. Vol. 327. P. 863–871.
99. Sharma N., Bhandari S., Deshmukh R., Yadav A. K., Mishra N. Development and characterization of embelein-loaded nanolipid carriers for brain targeting. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* 2017. Vol. 45. P. 409–413.
100. Shehzad A., Ha T., Subhan F., Lee Y. S. New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases. *Eur. J. Nutr.* 2011. Vol. 50. P. 151–161.
101. Shehzad A., Qureshi M., Anwar M. N., Lee Y. S. Multifunctional curcumin mediate multitherapeutic effects. *J. Food Sci.* 2017. Vol. 82. P. 2006–2015.
102. Shehzad A., Rehman G., Lee Y. S. Curcumin in inflammatory diseases. *Biofactors.* 2013. Vol. 39. P. 69–77.
103. Shen K., Feng X., Su R., Xie H., Zhou L., Zheng S. Epigallocatechin 3-gallate ameliorates bile duct ligation induced liver injury in mice by modulation of mitochondrial oxidative stress and inflammation. *PLoS One.* 2015. Vol. 10. P. e0126278.
104. Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 43. P. 823–832.
105. Snima K. S., Jayakumar R., Lakshmanan V. K. In vitro and in vivo biological evaluation of O-carboxymethyl chitosan encapsulated metformin nanoparticles for pancreatic cancer therapy. *Pharm. Res.* 2014. Vol. 31. P. 3361–3370.
106. Song C. W., Lee H., Dings R. P., Williams B., Powers J., Santos T. D. Metformin kills and radiosensitizes cancer cells and preferentially kills cancer stem cells. *Sci. Rep.* 2012. Vol. 2. P. 362.
107. Stadlbauer S., Steinborn C., Klemd A., Hattori F., Ohmori K., Suzuki K. Impact of green tea catechin ECG and its synthesized fluorinated analogue on prostate cancer cells and stimulated immunocompetent cells. *Planta Med.* 2018. Vol. 84. P. 813–819.
108. Suklabaidya S., Das B., Ali S. A., Jain S., Swaminathan S., Mohanty A. K. Characterization and use of HapT1-derived homologous tumors as a preclinical model to evaluate therapeutic efficacy of drugs against pancreatic tumor desmoplasia. *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. P. 41825.

109. Sun H., Luo G., Chen D., Xiang Z. A comprehensive and system review for the pharmacological mechanism and action of rhein, an active anthraquinone ingredient. *Front. Pharmacol.* 2016. Vol. 7. P. 247.
110. Suzuki N., Masamune A., Kikuta K., Watanabe T., Satoh K., Shimosegawa T. Ellagic acid inhibits pancreatic fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Dig. Dis. Sci.* 2009. Vol. 54. P. 802–810.
111. Swayden M., Iovanna J., Soubeyran P. Pancreatic cancer chemo-resistance is driven by tumor phenotype rather than tumor genotype. *Heliyon.* 2018. Vol. 4. P. e01055.
112. Talukdar R., Tandon R. K. Pancreatic stellate cells: new target in the treatment of chronic pancreatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 23. P. 34–41.
113. Tang D., Wang D., Yuan Z., Xue X., Zhang Y., An Y. Persistent activation of pancreatic stellate cells creates a microenvironment favorable for the malignant behavior of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int. J. Cancer.* 2013. Vol. 132. P. 993–1003.
114. Tsang S. W., Bian Z. X. Anti-fibrotic and anti-tumorigenic effects of rhein, a natural anthraquinone derivative, in mammalian stellate and carcinoma cells. *Phytother. Res.* 2015. Vol. 29. P. 407–414.
115. Tsang S. W., Zhang H., Lin C., Xiao H., Wong M., Shang H. Rhein, a natural anthraquinone derivative, attenuates the activation of pancreatic stellate cells and ameliorates pancreatic fibrosis in mice with experimental chronic pancreatitis. *PLoS One.* 2013. Vol. 8. P. e82201.
116. Tsang S. W., Zhang H. J., Chen Y. G., Auyeung K. K., Bian Z. X., Eruberin A. A natural flavanol glycoside, exerts anti-fibrotic action on pancreatic stellate cells. *Cell Physiol. Biochem.* 2015. Vol. 36. P. 2433–2446.
117. Turner R. S., Thomas R. G., Craft S., van Dyck C. H., Mintzer J., Reynolds B. A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology.* 2015. Vol. 85. P. 1383–1391.
118. Tzeng T. F., Lu H. J., Liou S. S., Chang C. J., Liu I. M. Emodin, a naturally occurring anthraquinone derivative, ameliorates dyslipidemia by activating AMP-activated protein kinase in high-fat-diet-fed rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012. Vol. 2012. P. 781812.
119. Viault G., Babu K. S., Gautier F., Barille-Nion S., Juin P., Tasseau O. Hemisynthesis of selected embelin analogs and investigation of their proapoptotic activity against cancer cells. *Med. Chem.* 2013. Vol. 9. P. 1028–1034.
120. Vuong Q. V., Hirun S., Phillips P. A., Chuen T. L., Bowyer M. C., Goldsmith C. D. Fruit-derived phenolic compounds and pancreatic cancer: perspectives from Australian native fruits. *J. Ethnopharmacol.* 2014. Vol. 152. P. 227–242.
121. Wang C., Liu B., Xu X., Zhuang B., Li H., Yin J. Toward targeted therapy in chemotherapy-resistant pancreatic cancer with a smart triptolide nanomedicine. *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. P. 8360–8372.
122. Wang J., Zhao H., Kong W., Jin C., Zhao Y., Qu Y. Microcalorimetric assay on the antimicrobial property of five hydroxyanthraquinone derivatives in rhubarb (*Rheum palmatum* L.) to *Bifidobacterium adolescentis*. *Phytomedicine.* 2010. Vol. 17. P. 684–689.
123. Watanabe S., Nagashio Y., Asaumi H., Nomiya Y., Taguchi M., Tashiro M. Pressure activates rat pancreatic stellate cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 287. P. G1175–G1181.
124. Wei Y., Wang Y., Xia D., Guo S., Wang F., Zhang X. Thermosensitive liposomal codelivery of HSA-paclitaxel and HSA-ellagic acid complexes for enhanced drug perfusion and efficacy against pancreatic cancer. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. Vol. 9. P. 25138–25151.
125. Whitcomb D., Greer J. Germ-line mutations, pancreatic inflammation, and pancreatic cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 7. P. S29–S34.
126. Wörmann S. M., Diakopoulos K. N., Lesina M., Algül H. The immune network in pancreatic cancer development and progression. *Oncogene.* 2013. Vol. 33. P. 2956.
127. Wu C., Qiu S., Zhu X., Lin H., Li L. OCT1-mediated metformin uptake regulates pancreatic stellate cell activity. *Cell Physiol. Biochem.* 2018. Vol. 47. P. 1711–1720.
128. Wu Y. S., Chung I., Wong W. F., Masamune A., Sim M. S., Looi C. Y. Paracrine IL-6 signaling mediates the effects of pancreatic stellate cells on epithelial-mesenchymal transition via Stat3/Nrf2 pathway in pancreatic cancer cells. *Biochim. Biophys. Acta Gen Subj.* 2017. Vol. 1861. P. 296–306.
129. Wu Y. S., Looi C. Y., Subramaniam K. S., Masamune A., Chung I. Soluble factors from stellate cells induce pancreatic cancer cell proliferation via Nrf2-activated metabolic reprogramming and ROS detoxification. *Oncotarget.* 2016. Vol. 7. P. 36719.
130. Xie D., Xie K. Pancreatic cancer stromal biology and therapy. *Genes. Dis.* 2015. Vol. 2. P. 133–143.
131. Xu M., Cui J., Fu H., Proksch P., Lin W., Li M. Embelin derivatives and their anticancer activity through microtubule disassembly. *Planta Med.* 2005. Vol. 71. P. 944–948.
132. Xue R., Jia K., Wang J., Yang L., Wang Y., Gao L. A rising star in pancreatic diseases: pancreatic stellate cells. *Front Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 754.
133. Yallapu M. M., Ebeling M. C., Khan S., Sundram V., Chauhan N., Gupta B. K. Novel curcumin-loaded magnetic nanoparticles for pancreatic cancer treatment. *Mol. Cancer Ther.* 2013. Vol. 12. P. 1471–1480.
134. Yan B., Cheng L., Jiang Z., Chen K., Zhou C., Sun L. Resveratrol inhibits ROS-promoted activation and glycolysis of pancreatic stellate cells via suppression of miR-21. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018. Vol. 2018. P. 1346958.
135. Yang C. L., Liu Y. Y., Ma Y. G., Xue Y. X., Liu D. G., Ren Y. Curcumin blocks small cell lung cancer cells migration, invasion, angiogenesis, cell cycle and neoplasia through Janus kinase-STAT3 signalling pathway. *PLoS One.* 2012. Vol. 7. P. e37960.
136. Yang L., Lin S., Kang Y., Xiang Y., Xu L., Li J. Rhein sensitizes human pancreatic cancer cells to EGFR inhibitors by inhibiting STAT3 pathway. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019. Vol. 38. P. 31.
137. Yang L., Yang L., Tian W., Li J., Liu J., Zhu M. Resveratrol plays dual roles in pancreatic cancer cells. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 140. P. 749–755.



138. Yang T., Liu J., Luo F., Lin Q., Rosol T. J., Deng X. Anticancer properties of Monascus metabolites. *Anti-Cancer Drugs*. 2014. Vol. 25. P. 735–744.
139. Yang X., Sun G., Yang C., Wang B. Novel rhein analogues as potential anticancer agents. *Chem. Med. Chem.* 2011. Vol. 6. P. 2294–2301.
140. Zechner D., Burtin F., Albert A. C., Zhang X., Kumsitel S., Schonrogge M. Intratumoral heterogeneity of the therapeutic response to gemcitabine and metformin. *Oncotarget*. 2016. Vol. 7. P. 56395–56407.
141. Zhang D. W., Fu M., Gao S. H., Liu J. L. Curcumin and diabetes: a systematic review. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2013. Vol. 2013. P. 636053.
142. Zhang L., Li J., Zong L., Chen X., Chen K., Jiang Z. Reactive oxygen species and targeted therapy for pancreatic cancer. *Oxid. Med Cell Longev.* 2016. Vol. 2016. P. 1616781.
143. Zhao Z., Ruan J., Jin J., Zou J., Zhou D., Fang W. Flavan-4-ol glycosides from the rhizomes of *Abacopteris penangiana*. *J. Nat. Prod.* 2006. Vol. 69. P. 265–268.
144. Zhou C., Qian W., Ma J., Cheng L., Jiang Z., Yan B. Resveratrol enhances the chemotherapeutic response and reverses the stemness induced by gemcitabine in pancreatic cancer cells via targeting SREBP1. *Cell Prolif.* 2019. Vol. 52. P. e12514.
145. Zhou J. H., Cheng H. Y., Yu Z. Q., He D. W., Pan Z., Yang D. T. Resveratrol induces apoptosis in pancreatic cancer cells. *Chin. Med. J.* 2011. Vol. 124. P. 1695–1699.

УДК 616.37-002.2/-006.6-091.8-085.275/.322

doi: 10.33149/vkr.2021.02.03

**UA Селективні фітохімічні речовини, націлені на зірчасті клітини підшлункової залози, як нові антифібротичні агенти при хронічному панкреатиті і раку підшлункової залози**

**P. Ramakrishnan<sup>1</sup>, W. M. Loh<sup>2</sup>, S. C. B. Gopinath<sup>3,4</sup>, S. R. Bonam<sup>5</sup>, I. M. Fareez<sup>6</sup>, R. Mac Guad<sup>7</sup>, M. S. Sim<sup>8</sup>, Y. S. Wu<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>Дослідницька група з проблем старіння і вікових розладів, медичний факультет Малайського університету, Куала-Лумпур, Малайзія

<sup>2</sup>Кафедра фармакології, медичний факультет, Малайський університет, Куала-Лумпур, Малайзія

<sup>3</sup>Школа інженерії біопроектів, Університет Малайзії Перліс, Арау, Малайзія

<sup>4</sup>Інститут наноелектронної інженерії, Університет Малайзії Перліс, Кангар, Малайзія

<sup>5</sup>UMR 7242, НЦНД Штрасбурзький університет, Біотехнологія і клітинна сигналізація/Лабораторія передового досвіду Медаліс, Ількірш, Франція

<sup>6</sup>Кафедра біології порожнини рота і біомедичних наук, стоматологічний факультет, університет МАХЗА, Селангор, Малайзія

<sup>7</sup>Кафедра біомедичних наук і терапії, факультет медицини і медичних наук, Університет Малайзія Сабах, Кота-Кінабалу, Малайзія

<sup>8</sup>Кафедра фармацевтичних наук про життя, фармацевтичний факультет, Малайський університет, Куала-Лумпур, Малайзія

<sup>9</sup>Кафедра біохімії, факультет медицини, біологічних наук і сестринської справи, університет МАХЗА, Селангор, Малайзія

Стаття опублікована у журналі *Acta Pharm. Sin. B.* 2020. Vol. 10, No 3. P. 399–413.

**Ключові слова:** зірчасті клітини підшлункової залози, протифіброзний, хронічний панкреатит, рак підшлункової залози, фітохімічні речовини, куркумін, ресвератрол, реїн, емодин, катехін зеленого чаю

Активовані панкреатичні зірчасті клітини (ПЗК) широко визнані ключовим попередником надлишкового панкреатичного фіброзу, який є критичною ознакою хронічного панкреатиту (ХП) і його грізного асоційованого захворювання — раку підшлункової залози (РПЗ). Таким чином, антифібротична терапія була ідентифікована як нова терапевтична стратегія лікування ХП і РПЗ шляхом таргетування ПЗК. Вивчення більшості антифібротичних агентів обмежується клінічними випробуваннями I/II фази за участю аналогів вітамінів, яких вдосталь у лікарських рослинах і які виявилися перспективними для клінічного застосування. Використання фітомедичних препаратів як нових антифібротичних засобів було застосовано в різних комплементарних і альтернативних підходах. Мета цього огляду полягала в тому, щоб подати цілеспрямовану оновлену інформацію про селективні нові потенційні антифібротичні агенти, включаючи куркумін, ресвератрол, реїн, емодин, похідні катехіну зеленого чаю, метформін, ерубєрин А й елагову кислоту, у боротьбі з активацією ПЗК у моделях ХП і РПЗ. Він був спрямований на опис механізму(-ів) використовуваних фітохімічних речовин, як окремо, так і в комбінації, і пов'язаних з ними молекулярних мішеней. Більшість із них були протестовані на моделях РПЗ з аналогічним механізмом дії, і куркумін був протестований особливо інтенсивно. Майбутні дослідження можуть бути спрямовані на вивчення питань біодоступності, дизайну застосування лікарських засобів і наноформування для досягнення успішних клінічних результатів із багатообіцяючою активністю й переносимістю.

УДК 616.37-002.2/-006.6-091.8-085.275/.322

doi: 10.33149/vkr.2021.02.03

**RU Селективные фитохимические вещества, нацеленные на звездчатые клетки поджелудочной железы, как новые антифибротические агенты при хроническом панкреатите и раке поджелудочной железы**

**P. Ramakrishnan<sup>1</sup>, W. M. Loh<sup>2</sup>, S. C. B. Gopinath<sup>3,4</sup>, S. R. Bonam<sup>5</sup>, I. M. Fareez<sup>6</sup>, R. Mac Guad<sup>7</sup>, M. S. Sim<sup>8</sup>, Y. S. Wu<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>Исследовательская группа по проблемам старения и возрастных расстройств, медицинский факультет Малайского университета, Куала-Лумпур, Малайзия

<sup>2</sup>Кафедра фармакологии, медицинский факультет, Малайский университет, Куала-Лумпур, Малайзия

<sup>3</sup>Школа инженерии биопроцессов, Университет Малайзии Перлис, Арау, Малайзия

<sup>4</sup>Институт наноэлектронной инженерии, Университет Малайзии Перлис, Кангар, Малайзия

<sup>5</sup>UMR 7242, НЦНИ Штрасбургский университет, Биотехнология и клеточная сигнализация/Лаборатория передового опыта Медалис, Илькирш, Франция

<sup>6</sup>Кафедра биологии полости рта и биомедицинских наук, стоматологический факультет, университет МАХЗА, Селангор, Малайзия

<sup>7</sup>Кафедра биомедицинских наук и терапии, факультет медицины и медицинских наук, Университет Малайзия Сабах, Кота-Кинабалу, Малайзия

<sup>8</sup>Кафедра фармацевтических наук о жизни, фармацевтический факультет, Малайский университет, Куала-Лумпур, Малайзия

<sup>9</sup>Кафедра биохимии, факультет медицины, биологических наук и сестринского дела, университет МАХЗА, Селангор, Малайзия

Статья опубликована в журнале *Acta Pharm. Sin. B.* 2020. Vol. 10, No 3. P. 399–413.

**Ключевые слова:** звездчатые клетки поджелудочной железы, противодифиброзный, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, фитохимические вещества, куркумин, ресвератрол, реин, эмодин, катехин зеленого чая

Активированные панкреатические звездчатые клетки (ПЗК) широко признаны ключевым предшественником избыточного панкреатического фиброза, который является критическим признаком хронического панкреатита (ХП) и его грозного ассоциированного заболевания — рака поджелудочной железы (РПЖ). Таким образом, антифибротическая терапия была идентифицирована как новая терапевтическая стратегия лечения ХП и РПЖ путем таргетирования ПЗК. Изучение большинства антифибротических агентов ограничивается клиническими испытаниями I/II фазы с участием аналогов витаминов, которые в изобилии содержатся в лекарственных растениях и оказались перспективными для клинического применения. Использование фитомедицинских препаратов в качестве новых антифибротических средств было применено в различных комплементарных и альтернативных подходах. Цель этого обзора состояла в том, чтобы представить целенаправленную обновленную информацию о селективных новых потенциальных антифибротических агентах, включая куркумин, ресвератрол, реин, эмодин, производные катехина зеленого чая, метформин, эруберин А и эллаговую кислоту, в борьбе с активацией ПЗК в моделях ХП и РПЖ. Он был направлен на описание механизма(-ов) используемых фитохимических веществ, как по отдельности, так и в комбинации, и связанных с ними молекулярных мишеней. Большинство из них были протестированы на моделях РПЖ с аналогичным механизмом действия, и куркумин был протестирован особенно интенсивно. Будущие исследования могут быть направлены на изучение вопросов биодоступности, дизайна применения лекарственных средств и наноформирования для достижения успешных клинических результатов с многообещающей активностью и переносимостью.

## EN Selective phytochemicals targeting pancreatic stellate cells as new anti-fibrotic agents for chronic pancreatitis and pancreatic cancer

**P. Ramakrishnan<sup>1</sup>, W. M. Loh<sup>2</sup>, S. C. B. Gopinath<sup>3,4</sup>, S. R. Bonam<sup>5</sup>, I. M. Fareez<sup>6</sup>, R. Mac Guad<sup>7</sup>, M. S. Sim<sup>8</sup>, Y. S. Wu<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>Ageing and Age-Associated Disorders Research Group, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia

<sup>2</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia

<sup>3</sup>School of Bioprocess Engineering, Universiti Malaysia Perlis, Arau, Malaysia

<sup>4</sup>Institute of Nano Electronic Engineering, Universiti Malaysia Perlis, Kangar, Malaysia

<sup>5</sup>UMR 7242, CNRS-University of Strasbourg, Biotechnology and Cell Signaling/Laboratory of Excellence Medalis, Illkirch, France

<sup>6</sup>Department of Oral Biology and Biomedical Sciences, Faculty of Dentistry, MAHSA University, Selangor, Malaysia

<sup>7</sup>Department of Biomedical Science and Therapeutics, Faculty of Medicine and Health Science, Universiti Malaysia Sabah, Kota Kinabalu, Malaysia

<sup>8</sup>Department of Pharmaceutical Life Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia

<sup>9</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Bioscience and Nursing, MAHSA University, Selangor, Malaysia

*Acta Pharm. Sin. B.* 2020. Vol. 10, No 3. P. 399–413.

**Key words:** pancreatic stellate cells, anti-fibrotic, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, phytochemicals, curcumin, resverastrol, rhein, emodin, green tea catechin

Activated pancreatic stellate cells (PSCs) have been widely accepted as a key precursor of excessive pancreatic fibrosis, which is a crucial hallmark of chronic pancreatitis (CP) and its formidable associated disease, pancreatic cancer (PC). Hence, anti-fibrotic therapy has been identified as a novel therapeutic strategy for treating CP and PC by targeting PSCs. Most of the anti-fibrotic agents have been limited to phase I/II clinical trials involving vitamin analogs, which are abundant in medicinal plants and have proved to be promising for clinical application. The use of phytomedicines, as new anti-fibrotic agents, has been applied to a variety of complementary and alternative approaches. The aim of this review was to present a focused update on the selective new potential anti-fibrotic agents, including curcumin, resveratrol, rhein, emodin, green tea catechin derivatives, metformin, eruberin A, and ellagic acid, in combating PSC in CP and PC models. It aimed to describe the mechanism(s) of the phytochemicals used, either alone or in combination, and the associated molecular targets. Most of them were tested in PC models with similar mechanism of actions, and curcumin was tested intensively. Future research may explore the issues of bioavailability, drug design, and nano-formulation, in order to achieve successful clinical outcomes with promising activity and tolerability.