

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., Kumschel S., Schonrogge M. Intratumoral heterogeneity of the therapeutical 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

**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, противofiбротный, 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 элаговую 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.

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 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 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 в достатку у лікарських рослинах і які виявилися перспективними для клінічного застосування. Використання фітохімічних 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, еруберин 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.

## 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.