



© А.Д. Косова^{1,2}, П.Г. Сербун², П.П. Снетков^{1,2}, Е.С. Миронова^{1,3,4},
 С.Н. Морозкина^{1,2}, С.М. Балазовская³, И.М. Кветной^{1,4}

Малые молекулы как перспективные регуляторы уровня сорцина при онкогенезе

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³Автономная научная некоммерческая организация высшего образования научно-исследовательский центр «Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Anna D. Kosova^{1,2}, Polina G. Serbun², Petr P. Snetkov^{1,2}, Ekaterina S. Mironova^{1,3,4}, Svetlana N. Morozkina^{1,2}, Sofia M. Balazovskaya³, Igor M. Kvetnoy^{1,4}

Small molecules as promising regulators of sorcin levels during oncogenesis

¹Saint-Petersburg Research institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg, the Russian Federation ²ITMO University, St Petersburg, the Russian Federation

³Saint-Petersburg institute of Bioregulation and Gerontology, St Petersburg, the Russian Federation

⁴St Petersburg University, St Petersburg, the Russian Federation

Онкологические заболевания стабильно занимают позицию наиболее распространенных в мире с высокой смертностью. Неэффективность применяемых средств лекарственной терапии обусловлена множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) — возможностью злокачественных клеток сохранять жизнеспособность в ответ на воздействие химиотерапии. Многие исследования доказывают, что важную роль в прогрессировании опухоли и развитии МЛУ играет кальций-связывающий белок сорцин, способный регулировать многие опухолевые процессы. Сорцин сверхэкспрессируется в раковых клетках и способствует их выживаемости. Снижение экспрессии сорцина может привести к усилению химиотерапевтического эффекта при воздействии на опухоль. В связи с этим актуален поиск регуляторов, лигандов сорцина, в частности малых молекул, среди которых можно выделить дигидромирицетин, ондансетрон, тетрандрин, РН II-7, кальцитриол, триптолид и др. Таким образом, сорцин является потенциальной молекулой-мишенью для разработки новых методов, направленных на диагностику и таргетную терапию онкологических заболеваний. В обзоре рассмотрены структура и функции сорцина, его роль в развитии лекарственной устойчивости и онкогенезе, а также потенциальные регуляторы — малые молекулы, ингибирующие экспрессию сорцина.

Ключевые слова: сорцин; малые молекулы; множественная лекарственная устойчивость; онкогенез; таргетная мишень; лиганд

Для цитирования: Косова А.Д., Сербун П.Г., Снетков П.П., Миронова Е.С., Морозкина С.Н., Балазовская С.М., Кветной И.М. Малые молекулы как перспективные регуляторы уровня сорцина при онкогенезе. *Вопросы онкологии*. 2025; 71 (4): 927-938.-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-OF-2227

Cancer is consistently ranked as the most common disease in the world with a high mortality rate. The ineffectiveness of drug therapy is due to multiple drug resistance (MDR) — the ability of malignant cells to remain viable in response to chemotherapy. Many studies have shown that the calcium-binding protein sorcin, which can regulate many tumor processes, plays an important role in tumor progression and MDR development. Sorcin is overexpressed in cancer cells and contributes to their survival. Reduced sorcin expression may lead to enhanced chemotherapeutic effects in tumors. In this regard, the search for regulators, ligands of sorcin, especially small molecules such as dihydromyricetin, ondansetron, tetrandrin, PH II-7, calcitriol, triptolide, etc. is relevant. This makes sorcin a potential target molecule for the development of new methods for the diagnosis and targeted therapy of cancer. This review discusses the structure and function of sorcin, its role in the development of drug resistance and oncogenesis, and potential regulators - small molecules that inhibit sorcin expression.

Keywords: sorcin; small molecules; multiple drug resistance; oncogenesis; targeting target; ligand

For Citation: Anna D. Kosova, Polina G. Serbun, Petr P. Snetkov, Ekaterina S. Mironova, Svetlana N. Morozkina, Sofia M. Balazovskaya, Igor M. Kvetnoy. Small molecules as promising regulators of sorcin levels during oncogenesis. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 927-938. (In Rus).-DOI 10.37469/0507-3758-2025-71-OF-2227

✉ Контакты: Миронова Екатерина Сергеевна, katrine1994@mail.ru

Введение

Одним из препятствий на пути к успешному лечению онкологических заболеваний является устойчивость опухолей к проводимой лекарственной терапии. Наиболее распространенным видом резистентности является множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), при которой опухолевые клетки сохраняют жизнеспособность в ответ на воздействие целого ряда химиотерапевтических препаратов. Тем самым даже при наличии соответствующей терапии нечувствительные клетки выживают и в дальнейшем делятся, что ведет к развитию лекарственной резистентности у всей опухоли. Механизмы МЛУ включают в себя активный отток лекарства за счет сверхэкспрессии эффлюксной системы, низкую связываемость с рецепторами или их мутацию, эпителиально-мезенхимальный переход, инактивацию лекарства и нарушение его поглощения, ангиогенез, которые значительно снижают эффективность лечения (рис. 1) [1].

Исследования показывают, что в механизмах МЛУ задействован белок сорцин, сверхэкспрессируемый при различных онкологических заболеваниях (раке легких, раке молочной железы, раке желудка, раке шейки матки, раке носоглотки, лейкемии, лимфоме, миеломе) [2]. Снижение его концентрации может способствовать преодолению множественной лекарственной устойчивости и усилению химиотерапевтического эффекта на опухолевые клетки, поэтому существует потребность в изучении малых молекул, способных ингибировать экспрессию сорцина. Термин малые молекулы принят в молекулярной биологии, биохимии и фармакологии и обозначает химические соединения с молекулярной массой не более 900 Да. Такие низкомолекулярные вещества обладают той или иной биологической активностью, то есть способностью регулировать или воздействовать на те или иные биологические процессы. Определяющим свойством малых молекул является способность самостоятельно проникать в клетку и покидать

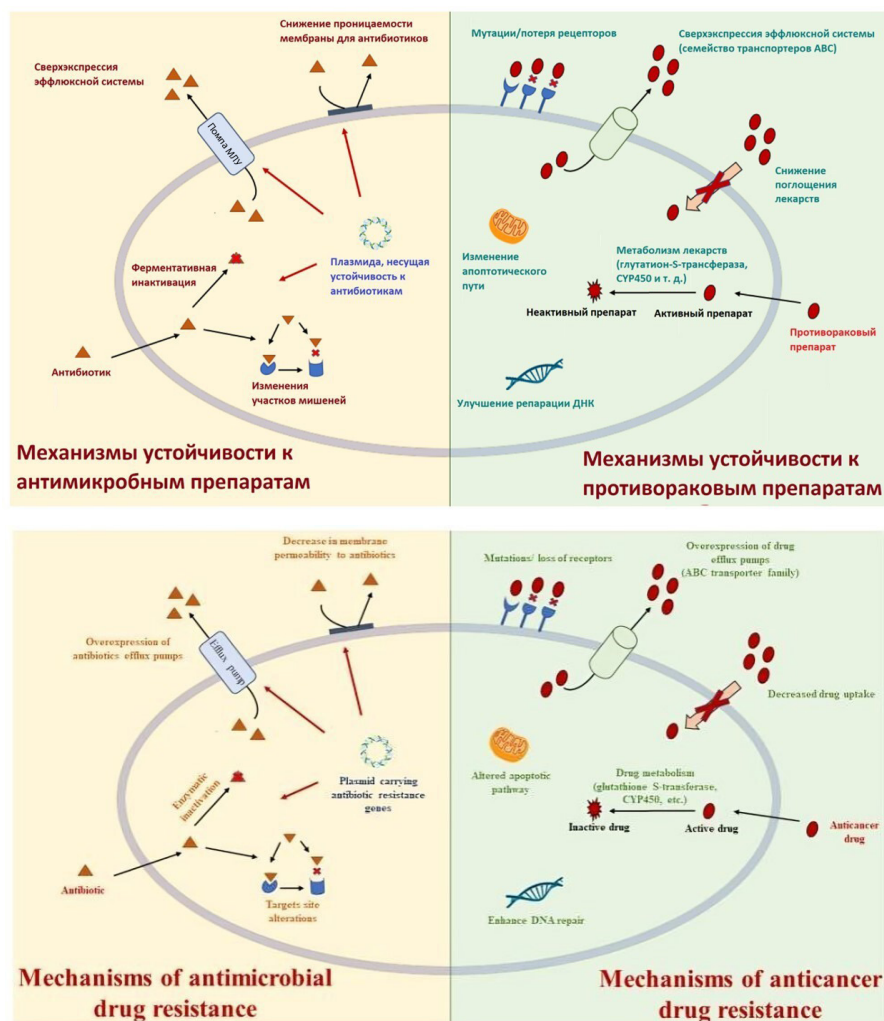


Рис. 1. Механизмы развития устойчивости к противомикробным и противораковым препаратам. Адаптировано с соблюдением условий лицензии CC-BY 4.0 [1] MDPI
Fig. 1. Mechanisms of antimicrobial and anticancer drug resistance development. Adapted under the terms of the licence CC-BY 4.0 [1]. Copyright 2022, Collective of authors. Published by MDPI

ее. Большинство лекарств являются малыми молекулами (низкомолекулярными веществами) [3]. Исследование действия сорцина и его потенциальных низкомолекулярных регуляторов открывает новые горизонты для разработки эффективных методов лечения онкологических заболеваний.

Структура и функции сорцина

Сорцин — это цитозольный кальций-связывающий белок, который регулирует гомеостаз кальция в клетках позвоночных. Он относится к семейству penta-EF-hand (PEF) белков и в отсутствие кальция существует в виде гомодимера (рис. 2), каждый мономер которого состоит из гидрофобного N-конца, богатого остатками глицина и пролина, а также C-конца, состоящего из пяти EF-доменов — структурных мотивов вида «спираль–петля–спираль», использующихся для связывания ионов Ca^{2+} (рис. 2). EF-hand представляет собой две спирали (E и F) и флангированную между ними петлю, связывающую ионы Ca^{2+} с высокой аффинностью [4]. Каноничная Ca^{2+} -связывающая петля занимает 12 высококонсервативных аминокислотных остатков, предоставляет шесть лигандов, которые обычно обозначают как X, Y, Z, -X, -Y, -Z, и связывает ионы Ca^{2+} с образованием пентагональной бипирамидальной конформации [5]. В C-концах сорцина EF-домены соединены короткими двухцепочечными β -складчатыми слоями, образуя пары EF1–EF2 и EF3–EF4, а EF5-hand связывается с EF5-hand другого мономера в гомодимере, в общем имеющем пять EF-пар. Разные EF-пары соединены жесткими и длинными спиралями: спираль D относится к EF2 и EF3, а спираль G — к EF4 и EF5 [6].

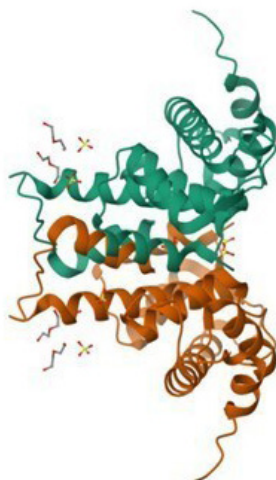


Рис. 2. Рентгеновская кристаллическая структура человеческого сорцина, не связанного с кальцием (PDB: 4UPG, <https://doi.org/10.2210/pdb4UPG/pdb>)

Fig. 2. X-ray crystal structure of human non-calcium-bound sorcin (PDB: 4UPG, <https://doi.org/10.2210/pdb4UPG/pdb>)

При связывании с кальцием сорцин активируется, претерпевая значительные конформационные изменения. Ключевую роль в этом процессе играют EF-домены: связывание кальция с EF1, EF2, EF3 (наиболее аффинным мотивом) включает поворот D-спирали на 21° от EF1–EF2 к EF3, открытие EF1 и гидрофобных поверхностей в области EF1–EF3, что приводит к значительному снижению растворимости и позволяет сорцину перемещаться из цитозоля к мембранам, а также регулировать ряд белков-мишеней [7–8]. Область EF4 и EF5 не связывает кальций с высокой аффинностью, а обеспечивает димеризацию и содержит множество потенциальных сайтов фосфорилирования.

Ген *SRI*, кодирующий сорцин, расположен на 7 хромосоме генома человека в локусе 7q21.12 и занимает около 21,9 килобаз. У человека с этого гена синтезируются четыре изученные на сегодняшний день изоформы сорцина: A, B, C и D. Наиболее длинная и распространенная из них — изоформа A с молекулярной массой 22 кДа, состоящая из 198 аминокислотных остатков. Остальные три изоформы B, C и D имеют молекулярную массу 19 кДа за счет отсутствия частей C-концов или N-концов. Первичная структура сорцина консервативна у разных видов многоклеточных животных, например сорцин человека и мыши отличается всего лишь восемью остатками (T114S, A140T, I144V, N151S, T178S, A179G, P187S, S197T), из которых серин и треонин фосфорилируемы в C-конце, что является признаком видоспецифичной регуляции сорцина, зависящей от фосфорилирования [8]. Также на хромосоме 4q12 расположен псевдоген *SRIL*, похожий на сорцин [9].

Впервые сорцин идентифицирован в клеточной линии легких DC-3F/VCRd-5L, устойчивой к химиотерапевтическому средству винкристину [10]. Ген сорцина на начальных исследованиях был обнаружен в том же ампликоне, что и гены, участвующие в лекарственной невосприимчивости, поэтому белок получил название «связанный с устойчивостью». Например, ABCB1, ответственный за активный отток широкого спектра ксенобиотических соединений, и сорцин в синергии усиливают выведение препаратов из клетки, значительно снижая их накопление и эффект, и опосредуют развитие МЛУ. Однако исследования последних лет указывают на не менее весомую самостоятельную роль сорцина в МЛУ злокачественных клеток.

Сорцин обладает обширным спектром действия в клетке. Он участвует в процессах митотического деления, цитокинеза и ангиогенеза, регулирует гомеостаз кальция и передачу клеточных сигналов, предотвращает стресс эндоплазматического ретикула (ЭР) и апоптоз,

опосредует пролиферацию клеток, инвазию и метастазирование.

Кроме как в опухолях, сорцин экспрессируется и в сердце, мозге, В- и Т-лимфоцитах, экзосомах В-клеток [11] и мезенхимальных стволовых клеток, в моноцитах, почках, молочной железе и коже. Во время интерфазы митоза сорцин локализуется в ядре, цитозоле, плазматических мембранах, эндоплазматическом ретикулуме и образующихся в нем везикулах, в перемещении которых сорцин задействован. Эти везикулы положительно к рианодиновым рецепторам (RyRs), саркоплазматической/эндоплазматической (SR/ER) Ca^{2+} -АТФазе ретикулума (SERCA), Rab10 и Ca^{2+} -связывающему белку калретикулину.

Регуляция гомеостаза Ca^{2+} реализуется путем связывания сорцином как напрямую ионов Ca^{2+} , так и кальциевых каналов, помп и белков. Активируя Ca^{2+} -АТФазу ЭР (SERCA), выводящую кальций из цитозоля в саркоплазматический/эндоплазматический ретикулум, ингибируя рианодин-чувствительный канал (RyR), выводящий Ca^{2+} из ретикулума в цитозоль, модулируя кальциевый канал L-типа (основной путь входа кальция в мышцы) и потенциал-зависимые $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменники, расположенные в плазматической мембране, сорцин управляет кальциевыми потоками и тем самым участвует в клеточном сигналинге. При сверхэкспрессии сорцин стимулирует накопление кальция в ЭР, увеличивает размеры и кальциевую нагрузку образующихся в нем везикул, значительно снижает концентрацию цитозольного кальция, чем предотвращает стресс ЭР и повышает устойчивость клетки к апоптозу, повышает уровень Bcl-2 и снижает уровень Bax. Взаимодействуя с альфа-1C-субъединицей кальциевого канала L-типа с помощью C-концевого домена, сорцин модулирует этот канал, замедляет Ca^{2+} -зависимую инактивацию и стимулирует потенциалзависимую инактивацию кальциевых токов канала [12–13].

Активность сорцина регулируется фосфорилированием, так как этот белок содержит потенциальные сайты фосфорилирования. Процесс осуществляется протеинкиназой A (PKA) и Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой киназой II (CaMKII), вследствие чего изменяется связывание сорцина с RyR и SERCA и, следовательно, гомеостаз кальция. Сорцин также фосфорилируется поллоподобной киназой 1 (PLK1), регулирующей клеточный цикл, и индуцирует ее аутофосфорилирование. Обнаруженный в митохондриях укороченный вариант сорцина, контролируется белком TRAP1, который управляет контролем качества и ассоциирован с ЭР [14].

Контролируя пути передачи кальция, сорцин также участвует в сокращении мышц, в частности сердца, поэтому считается важным регу-

лятором сердечных ритмов. Он блокирует высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума и за счет снижения концентрации цитозольного кальция способствует расслаблению, тем самым регулируя сердечные процессы возбуждения-сокращения-расслабления. Сорцин подавляет RyR в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, эффективно регулируя передачу сигналов Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов [15]. Содержащийся в митохондриях укороченный вариант сорцина (18 кДа), предотвращает высвобождение цитохрома C и активацию каспаз, тем самым блокируя митохондриальный путь апоптоза [13].

Наибольшая экспрессия сорцина наблюдается в мозге, в частности в гипоталамусе, миндалевидном теле, префронтальной коре и во многих видах злокачественных опухолей мозга. Благодаря способности регулировать гомеостаз кальция белок участвует в выполнении функций мозга и в нарушениях его работы. К примеру, сверхэкспрессия сорцина обнаружена в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера, в тканях лобной коры при лобно-височной деменции, в черной субстанции при болезни Паркинсона по сравнению с контрольной группой [16–18]. Предполагается, что белок замедляет прогрессирование заболевания. При его сниженной концентрации нарушается кальциевый гомеостаз, что приводит к стрессу ЭР и накоплению неправильно свернувшихся белков, отложения которых в нервной ткани оказывают разрушительный эффект на высшую нервную деятельность. Роль сорцина в нейродегенеративных заболеваниях дополняется и тем, что он способен напрямую связывать белки пресенилин 2 и альфа-синуклеин, являющиеся ключевыми в патогенезе болезни Альцгеймера и Паркинсона соответственно [19–20].

Как уже упоминалось, сорцин играет важную роль в процессах митоза и цитокинеза. При его сниженной экспрессии наблюдаются нарушения этих процессов, например остановка клеточного цикла в фазе G_2/M и увеличение количества округлых полинуклеарных клеток, а также активация шаперона эндоплазматического ретикулума, GRP78/BiP и апоптотических протеаз (каспаза-3 и каспаза-12), что индуцирует гибель клетки [21].

Сорцин участвует в регуляции Ca^{2+} -опосредованного ангиогенеза через путь VEGF/PI3K/Akt. Предполагается, что сорцин опосредует ангиогенез эндометрия, пролиферацию эндотелия, миграцию и инвазию посредством регуляции пути фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), включающего рецептор VEGF2, фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K), Akt и экспрессию синтазы оксида азота (NOS) [22].

Роль сорцина в онкогенезе и МЛЮ

Научные исследования подчеркивают влияние экспрессии сорцина на прогрессию опухолей и их невосприимчивость к химиотерапии, так как при аномалиях экспрессии изменяется гомеостаз кальция, активация помп и каналов, следовательно, кальциевый сигналинг. Повышенная концентрация сорцина идентифицирована в различных видах опухолей, среди которых — рак легкого, рак яичников, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома, гепатоцеллюлярная карцинома, меланома, хронический лимфолейкоз, колоректальный рак, остеосаркома, астроцитомы, глиобластома и нейробластома [23–26]. Многогранна роль сорцина в молекулярных механизмах МЛЮ, зависящих от сигналов передачи Ca^{2+} , среди которых — отток лекарственных средств, ингибирование клеточной гибели, амплификация генов, эпителиально-мезенхимальный переход, ангиогенез и метастазирование. Устойчивые к препарату таксолу и сверхэкспрессирующие сорцин клетки немелкоклеточного рака легких A549 демонстрируют ослабление оттоков ионов Ca^{2+} через RyR, усиленное поглощение ионов Ca^{2+} эндоплазматическим ретикулумом с помощью SERCA (или же повышенное выведение ионов Ca^{2+} с помощью $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменника), а также увеличенную экспрессию Bcl-2. Так, очевидна связь высокой концентрации сорцина в злокачественных клетках и их выживаемости при химиотерапии, поэтому сорцин вызывает научный интерес в качестве онкобелка и маркера МЛЮ.

Сорцин участвует в контроле клеточного цикла посредством различных важных сигнальных путей (например, TGF- β , нарушенного при раке яичников), взаимодействия с регуляторными белками. Он модулирует экспрессию таких белков, как транскрипционный фактор NF- κB , сигнальные белки STAT3 и VEGF, ERK 1/2, киназы Akt, протеаза CTSZ, каспазы -3 и -12, матриксные металлопротеиназы (MMP), каждый из которых играет роль в прогрессии опухолей. Посредством регуляции уровней p-STAT3, катепсина Z, MMP-2 и -9 сорцин индуцирует инвазию, миграцию и метастазирование опухоли. Кроме того, белок взаимодействует с STAT3, вследствие фосфорилируется p65 и повышается уровень IkB α , из-за чего активируется сигнальный путь NF- κB , способствуя устойчивости к апоптозу и пролиферации, например гепатоцеллюлярной карциномы [27].

Сравнение экспрессии сорцина в нормальных тканях по сравнению с раковыми показало не только значительную сверхэкспрессию при 25 видах рака (при пяти видах рака существенной разницы нет; при трех видах — подавле-

на), но и связь аномальной экспрессии сорцина с эпителиально-мезенхимальным переходом [28] SRI. Подавление экспрессии сорцина препятствует эпителиально-мезенхимальному переходу в клеточной линии рака молочной железы MDA-MB-213. Данный процесс осуществляется предположительно за счет усиления экспрессии E-кадгерина (эпителиального маркера) и VEGF, а также ослабления экспрессии виментина (мезенхимального маркера), что снижает метастазирование рака молочной железы. Также сорцин регулирует трансдифференцировку посредством модуляции уровня N-кадгерина, фибронектина, α -SMA и активации сигнальных путей PI3K/Akt и MAPK/ERK [29–30].

Отражают влияние сорцина и результаты исследования, в котором подавление его экспрессии в клетках миеломы приводит к снижению пролиферации клеток, остановке клеточного цикла и апоптозу клеток, а также к снижению уровня экспрессии ABCB1, MRP1, GST- π , сурвивина, Livin, Bcl-2, циклина-D1, p-Src, C-мус, p21, NF- κB и p-AKT, в то время как экспрессия p53 и активность каспазы-3 и каспазы-8 значительно повышаются.

Как упоминалось ранее, посредством регуляции пути фактора роста эндотелия сосудов сорцин принимает непосредственное участие в процессе пролиферации клеток. В недавнем исследовании было подчеркнуто, что через сигнальный путь PI3K/Akt/FOXO1 ген *SRI* регулирует VEGF типа A и B, которые регулируют процесс пролиферации клеток, поэтому повышенная экспрессия сорцина эффективно стимулирует пролиферацию *in vitro*, а также увеличение роста гепатоцеллюлярной карциномы *in vivo*. При подавлении *SRI* эти процессы ослаблялись. Вестерн-блоттинг продемонстрировал значительное снижение уровней FOXO1 и увеличение уровней PI3K, Akt и p-Akt при повышенном содержании сорцина, а при пониженном уровне — наоборот [26].

Так как ген *SRI* расположен в одном ампликоне и амплифицирован с геном ABCB1 АТФ-зависимых насосов, осуществляющих отток ксенобиотиков из злокачественных клеток, они могут усиливать экспрессию друг друга. Экспрессия сорцина индуцирует экспрессию ABCB1 посредством активации сигнального пути CREB за счет увеличения фосфорилирования CREB1 с помощью протеинкиназы A и связывания CREB1 с последовательностью CRE промотора MDR1/P-gp [31]. MDR1 и MRP1 входят в состав АТФ-зависимых мембранных белков и отвечают за отток лекарственных средств из клетки, а их экспрессия наряду с экспрессией Src, Livin, p53, p23, GST- π , с-мус, циклина-D1 и Bcl-2 регулируется сорцином. Таким образом, сорцин

способствует эффективному выведению химиотерапевтических препаратов, реализуя один из механизмов МЛЮ опухолей.

Результаты исследований с применением методов поверхностного плазменного резонанса и рентгеновской дифракции демонстрируют высокое сродство сорцина к доксорубину, паклитакселу, винкристину и цисплатину *in vitro* [32], что говорит о способности сорцина напрямую связывать химиотерапевтические лекарства, снижая эффективность их воздействия внутри клетки.

Вклад сорцина в формирование фенотипа МЛЮ и онкогенез велик. Белок принимает непосредственное участие в механизмах выживаемости, регулирует клеточный метаболизм, играет важную роль в оттоке лекарств из клетки и даже самостоятельном их связывании, опосредует сигнальные пути и жизненно важные процессы в клетке, что характеризует его как потенциальный маркер МЛЮ. Снижение его экспрессии может повысить эффективность токсичного воздействия химиотерапии на злокачественные клетки, а значит, и шансы на выздоровление больных, что доказывают исследования, в которых ингибирование экспрессии сорцина с помощью РНК-интерференции, нацеленной на белок, привело к устранению лекарственной устойчивости в следующих клеточных линиях: MDR K562/A02 и K562, трансфицированные сорцином; MCF-7/A02; HeLa; колоректальный рак; и CNE2/DDPIs [10, 25, 33–36]. В связи с вышеперечисленным, особый интерес для научных исследований вызывают различные регуляторы-лиганды белка, в том числе малые молекулы.

Ингибиторы сорцина

Одним из ингибиторов сорцина является микрорибонуклеиновая кислота (микроРНК), молекулы которой не только связываются с белком, но и влияют на его экспрессию еще на уровне трансляции [37]. МикроРНК представляют собой небольшие молекулы некодирующей РНК длиной около 22 нуклеотидов, являющиеся неотъемлемой частью контроля экспрессии генов. Они кодируются ядерной ДНК и могут иметь как отдельный участок ДНК, так и выступать в качестве интронов в мРНК белка, трансляцию которого они регулируют.

В настоящее время используется следующая модель созревания микроРНК: с участка ДНК с помощью РНК-полимеразы транскрибируется молекула ргi-микроРНК, состоящая из 60–70 нуклеотидов и образующая двуцепочную шпильку. Далее фермент Droscha расщепляет обе нити шпильки вблизи первичной цепи, оставляя открытым 5'-фосфат и 2 нуклеотида на 3'-конце.

Затем pre-микроРНК покидает ядро и транспортируется в цитоплазму клетки, где подвергается действию фермента Dicer, который отрезает вторую концевую петлю, что приводит к образованию двух цепочек микроРНК — лидирующей и «пассажирской». Лидирующая цепь с белками-аргонавами образует РНК-инициированный комплекс выключения гена [38]. Работа РНК-инициируемого комплекса выключения гена заключается в его связывании на одной из частей мРНК целевого белка. Стоит отметить, что микроРНК не полностью комплементарна своему сайту связывания. В основном РНК-инициируемый комплекс связывается с 3'-UTR мРНК или иногда с 5'-UTR. Такое связывание приводит или к полному разрушению матричной РНК, или к распаду комплекса рибосомы с мРНК. Таким образом контролируется экспрессия белка.

В клетках мышечной ткани, особенно сердечной мускулатуры, и, в меньшей степени, в клетках легких экспрессируется консервативная микроРНК — miR-1, воздействующая на 3'-нетранслируемую область *SRI* и модулирующая кратковременные изменения уровня кальция. МикроРНК задействована в нормальном развитии тканей, участвует в процессе клеточной дифференцировки, например в дифференцировке эмбриональных стволовых клеток. Однако в то же время она участвует в патогенезе многих заболеваний, таких как инфаркт миокарда, церебральный паралич и некоторые виды рака [39–40].

При исследовании клеточной линии рака желудка МЛЮ клеток была одновременно связана и с пониженной экспрессией miR-1, и со сверхэкспрессией сорцина. При изучении механизмов влияния этих двух факторов исследователи брали опухолевые клетки желудка, устойчивые к винкристину и адриамицину (доксорубин хлорид). По сравнению с контролем (клеточной линией без лекарственной устойчивости) экспрессия miR-1 была снижена и скорость реакции ингибирования была замедлена в 7,65 раза в случае с винкрестином и в 5,94 раза с адриамицином. Однако при использовании аналогов miR-1 экспрессия микроРНК была увеличена, что привело к увеличению скорости апоптоза и снижению уровня сорцина в клетках. Механизм противодействия МЛЮ в клеточной линии рака желудка заключается в связывании miR-1 с 3'-UTR мРНК сорцина и антиапоптотических белков, а также повышенной экспрессии апоптотических белков. Однако стоит отметить, что при сверхэкспрессии сорцина есть вероятность возобновления МЛЮ [41].

Таким образом, микроРНК действуют как естественные регуляторы гена сорцина и пред-

ставляют собой потенциальный инструмент борьбы с сорцин-зависимой МЛЮ, однако вызывают беспокойство, так как некоторые микроРНК в одних условиях могут быть онкосупрессорными, а в других — онкогенными.

Большой научный интерес вызывают малые молекулы дигидромирицетин, ондансетрон, те-трандрин, РН II-7, кальцитриол, триптолид, ингибирующие экспрессию сорцина, способствующие накоплению лекарственного препарата в клетках с МЛЮ и их апоптозу.

Примером таких молекул служит дигидромирицетин, также называемый ампелопсином (рис. 3). Он представляет из себя соединение дигидрофлавонола, выделяемое из *Ampelopsis japonica*, *megalophylla* и *grossedentata* и традиционно используемое в восточной медицине в качестве лекарства против инфекционных заболеваний, а также заболеваний печени и лихорадки [42].

Дигидромирицетин обладает противовоспалительным, антиоксидантным, антибактериальным и противоопухолевым действиями. В борьбе с онкологией он вызывает особый интерес в качестве ингибитора сорцина при множественной лекарственной терапии, особенно в соединении с доксирубицином, с которым сорцин с высокой аффинностью связывается и эффективно выкачивает из клетки через MDR1. В присутствии ингибитора доксорубицин не связывается с белком, следовательно, эффективность препарата значительно повышается.

В устойчивых клетках лейкемии и рака молочной железы дигидромирицетин повышал цитотоксичность адриамицина, снижая уровень сорцина (как мРНК, так и белка) и, следовательно, уровень ABCB1, вероятно, через сигнальный путь ERK/Akt [42–43]. Группа ученых показала в своем исследовании, что дигидромирицетин влияет не только на сорцин, но и на P-gr. P-gr экспрессируется на мембране и выкачивает субстраты из клетки, в том числе адриамицин, уменьшая таким образом его цитотоксичность. Исследователи отметили, что дигидромирицетин снижает регуляцию P-gr путем блокировки фосфорилирования пути ERK, а также снижает экспрессию сорцина, что усиливает цитотоксичность адриамицина. Это связано с тем, что ингибитор связывается с сорцином сильнее, чем адриамицин. И он, и ампелопсин имеют одинаковые участки связывания с сорцином — A/ARG84 и A/ARG176 [43]. Возникает конкуренция за связывание, в которой с большей вероятностью образуется комплекс сорцин–дигидромирицетин. Такой механизм позволяет уменьшить количество захваченных молекул адриамицина и увеличить его цитотоксическое действие.

К тому же, снижая концентрацию сорцина, ампелопсин повышает уровень свободного вну-

триклеточного кальция, активных форм кислорода (АФК) и экспрессию каспазы 12 (маркеров апоптоза, вызванного стрессом ЭР). Он также регулирует маркеры митохондриального апоптоза, такие как каспазы 3 и 9, Bcl-2, Bax и PARP [42].

Следовательно, дигидромирицетин является эффективным ингибитором сорцина, а также связывается и с другими белками, контролирующими отток молекул лекарственных препаратов из клетки. В итоге связывания снижается концентрация сорцина, повышается цитотоксичность лекарства и эффективность лечения в целом. Кроме того, повышается содержание Ca^{2+} и активируются проапоптотические механизмы.

Китайскими учеными была предложена стратегия применения совместно с дигидромирицином противорвотного средства ондансетрона (рис. 3) для ухудшения действия адриамицина за счет подавления сорцина. Ондансетрон является блокатором центральных и периферических серотониновых рецепторов. Сочетание дигидромирицетина и OND, по данным исследования, более эффективно и привело к подавлению белков MDM2/MDMX, ингибирующих p53, и впоследствии — к остановке в фазе G_2/M и апоптозу. Так, ондансетрон может рассматриваться в качестве вспомогательного средства для связывания ампелопсина с сорцином и снижения воздействия химиопрепаратов.

Производное оксииндола (рис. 3) РН II-7 уже не одно десятилетие известно как противоопухолевое средство. Вещество подавляет пролиферацию различных раковых клеток и экспрессию генов МЛЮ — *MDR1* и *SRI*, впоследствии накапливает химиотерапевтический препарат в клетке и индуцирует апоптоз. Кроме того, была исследована способность РН II-7 преодолевать фенотип МЛЮ за счет выработки активных форм кислорода в клетках K562 и его резистентного аналога K562/A02. Также известен потенциал РН II-7 в усилении апоптоза раковых клеток различного тканевого происхождения, индуцированного цитокином фактора некроза опухоли (TRAIL): агент повышает экспрессию DR4/DR5 и за счет выработки активных форм кислорода усиливает цитотоксичность TRAIL [44]. Следовательно, РН II-7 является потенциальным препаратом, который оказывает сильное ингибирующее действие как на клетки с множественной лекарственной устойчивостью, так и без нее.

Сигнальная молекула кальцитриол (рис. 4), активная форма витамина D, влияет на экспрессию сорцина следующим образом: он связывается с рецептором витамина D (VDR), далее образовавшийся комплекс VDR-кальцитриол мигрирует в ядро, где действует как фактор транс-

крипции, активирующий метаболические пути с многогранным воздействием на гомеостаз кальция, приводя к дифференцировке, подавляя пролиферацию и регулируя экспрессию сорцина, а также увеличивает укороченную форму белка (19 кДа) [45].

Тетрандрин (рис. 4), природный бисбензилизохинолиновый алкалоид, обладает подтвержденной противоопухолевой активностью в отношении рака легких, рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, рака яичников, рака желудка, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, рака шейки матки и рака печени. Являясь блокатором кальциевых каналов, он ингибирует потенциалзависимый ток Ca^{2+} и активируемый ионами кальция ток K^{+} . Тетрандрин в клетках рака печени, шейки матки, глиомы, легкого, колоректального рака и других усиливает действие каспаз, активирующих апоптоз, снижает уровень антиапоптотических белков и белков, участвующих в туморогенезе, блокирует сигнальные пути, через которые *SRI* регулирует факторы роста эндотелия сосудов. В опухолевых клетках лейкоза этот алкалоид снижает экспрессию Р-гликопротеина и сорцина, обращая вспять МЛУ. Тетрандрин проявляет выдающуюся противораковую активность в отношении различных раковых клеток, но молекулярные механизмы нуждаются в дальнейших исследованиях [46–47].

Триптолид (рис. 4) — дитерпеноидный эпоксид, выделяемый из популярного в китайской медицине растения *Tripterygium wilfordii* и обладающий проапоптотической, иммуносупрессивной и противоопухолевой активностью в клетках различных видов рака. Он снижает экспрессию сорцина, MMP-2 и VEGF, которые обычно высоко экспрессируются в клетках рака яичников [48]. Аналог, (5R)-5-гидрокситриптолид, подавляет пролиферацию Т-клеток и выработку цитокинов (IL-2, IFN- γ). Индуцированный триптолидом апоптоз в клетках множественной миеломы происходит за счет ингибирования NF- κB и активации цистеин-аспарагиновых протеаз -3, -8 и -9 с последующим расщеплением PARP1 (поли-АДФ-рибозополимеразы 1. Однако триптолид довольно токсичен, поэтому были разработаны стратегии, направленные на его специфическую доставку в раковые клетки, например инкапсуляция в экзосому [49–50].

Стоит упомянуть, что для восстановления гомеостаза Ca^{2+} внутри устойчивых клеток и преодоления их химиорезистентности были разработаны наночастицы альбумина-паклитаксела (PTX) с липидным покрытием, нагруженные SRI-миРНК (LANP-PTX-siSRI) для совместной таргетной доставки паклитаксела и SRI-миРНК (рис. 5). LANP-PTX-siSRI подавлял экспрессию SRI и повышал уровень внутриклеточного

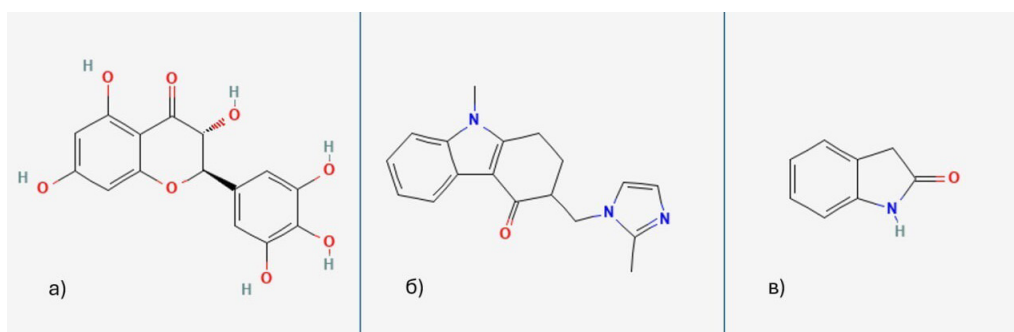


Рис. 3. Химическая структура: 3, а) дигидромирицетина; 3, б) ондансетрона; 3, в) оксидола.

Взято с сайта PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Fig. 3. Chemical structure of: 3, a) dihydromyricetin; 3, б) ondasetron; 3, в) oxindole. From PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

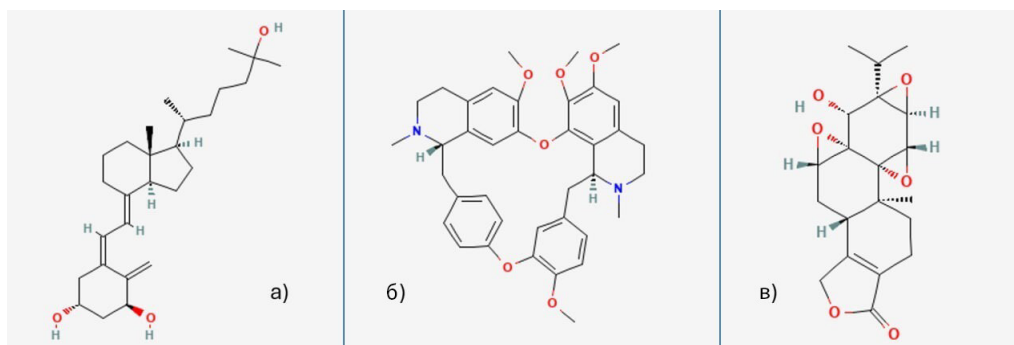


Рис. 4. Химическая структура: 4, а) кальцитриола; 4, б) тетрандрина; 4, в) триптолида. Структуры взяты с сайта PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

Fig. 4. Chemical structure of 4, a) calcitriol; 4, б) tetrandrine; 4, в) triptolide. From PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

кальция, что приводило к индукции апоптоза и подавлению роста устойчивых к паклитакселу раковых клеток *in vitro* и *in vivo*. Таким образом, наночастица альбумина и паклитаксела, имеющая липидное покрытие, одновременно доставляет SRI-miPHK и LANP-PTX-siSRI, при

этом паклитаксел действует как химиотерапевтическое средство, а siSRI — как ингибитор экспрессии мРНК SRI, что приводит к изменению концентрации внутриклеточного кальция и снижению жизнеспособности химиорезистентных клеток опухоли [51].

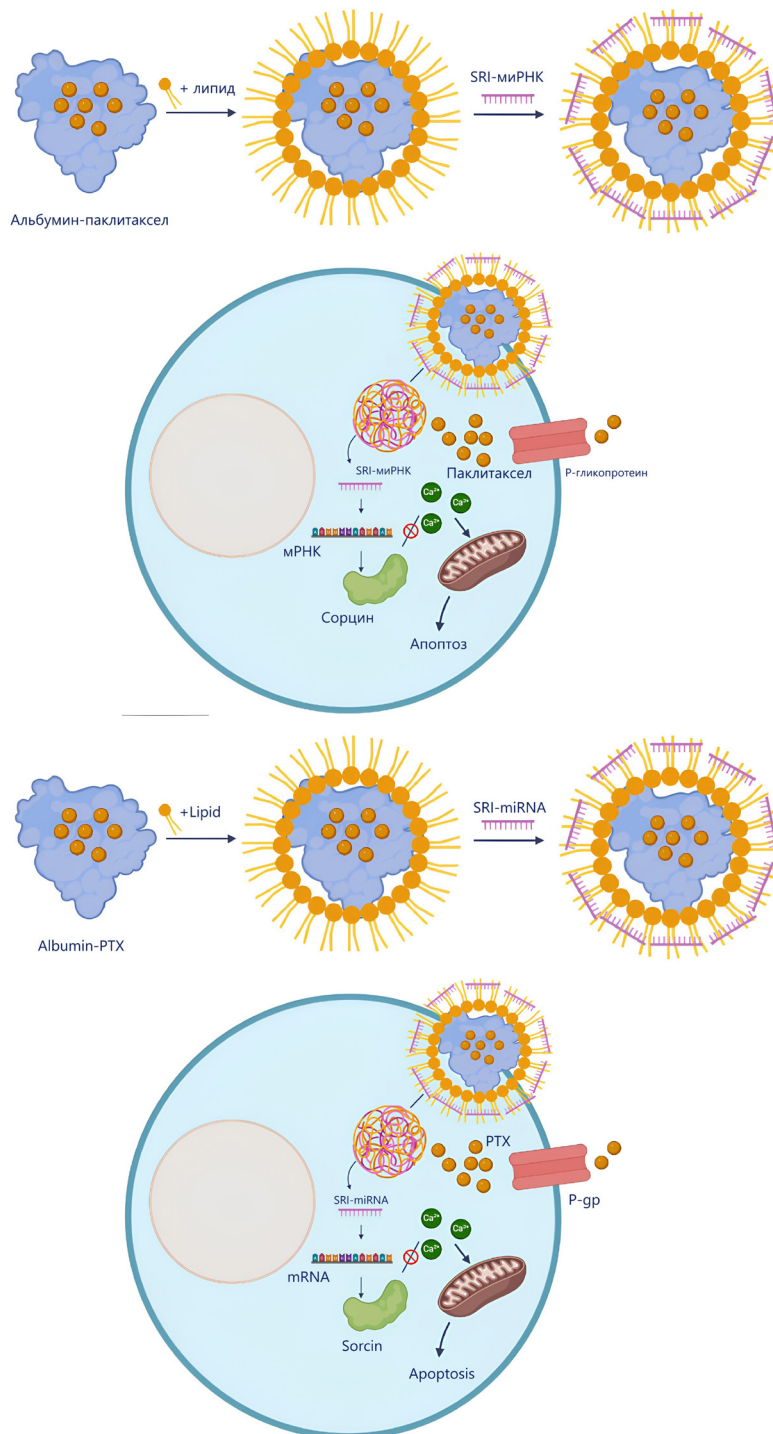


Рис. 5. Схематическая иллюстрация конструкции наночастиц альбумина, покрытых липидами, с PTX и SRI-miPHK (LANP-PTX-siSRI) и описание противорезистентного действия LANP-PTX-siSRI в клетке. Альбумин, загруженный паклитакселом, покрыт липидами и SRI-miPHK. При проникновении его в клетку ингибируется экспрессия сорцина, снижается отток лекарства, что способствует апоптозу по митохондриальному пути [51]

Fig. 5. Schematic illustration of construction of lipid-coated albumin nanoparticles with PTX and SRI-miRNAs (LANP-PTX-siSRI) and description of the antagonistic action of LANP-PTX-siSRI in a cell. Albumin loaded with paclitaxel is coated with lipids and SRI-miRNA. Upon entry into the cell, it inhibits sorcin expression, reduces drug efflux, promotes apoptosis via mitochondrial pathway [51]

Заключение

Таким образом, кальций-связывающий белок сорцин задействован в ключевых механизмах прогрессирования опухолей и развитии их МЛУ, препятствующей лечению заболеваний с высокой смертностью. Поддерживая гомеостаз Ca^{2+} , сорцин регулирует кальциевые сигналы и такие процессы как ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход, инвазия, метастазирование, отток лекарств, ингибирование апоптоза и др. Из-за повышения выживаемости опухоли экспрессия данного белка в клетке имеет обратную зависимость с эффективностью химиотерапии, поэтому он представляет собой перспективный потенциальный биомаркер различных видов МЛУ. В последнее время особенно актуален поиск путей подавления экспрессии сорцина в опухолевых клетках, поэтому научный интерес вызывают малые молекулы, способные связываться с сорцином: дигидромирицетин, ондансетрон, тетрандрин, РН II-7, кальцитриол, триптолид, наночастица альбумина и паклитаксела. Дальнейшее и всестороннее изучение активности и механизмов действия данных лигандов может способствовать поиску новых эффективных таргетных стратегий борьбы с онкологическими заболеваниями.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Косова А.Д. — поиск литературы, написание текста статьи, оформление иллюстраций.

Сербун П.Г. — написание текста статьи, оформление библиографии.

Снетков П.П. — редактирование рукописи, оформление рисунков.

Миронова Е.С. — курация редактирования рукописи.

Морозкина С.Н. — написание резюме и редактирование рукописи.

Балазовская С.М. — анализ литературы.

Кветной И.М. — супервизия, редактирование рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

The authors declare that their authorship is in accordance with the international ICMJE criteria.

Anna D. Kosova performed the literature search, drafted the manuscript and designed the illustrations.

Polina G. Serbun drafted the manuscript and designed the reference list.

Petr P. Snetkov edited the manuscript and designed the figures.

Ekaterina S. Mironova supervised the editing of the manuscript.

Svetlana N. Morozkina drafted the abstract and edited the manuscript.

Sofia M. Balazovskaya analysed the literature.

Igor M. Kvetnoy supervised the editing of the manuscript.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Catalano A., Iacopetta D., Ceramella J., et al. Multidrug resistance (MDR): a widespread phenomenon in pharmacological therapies. *Molecules*. 2022; 27(3): 616.-DOI: 10.3390/molecules27030616.-URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/3/616>.
2. Zhou X., Wu X., Chen B. Sorcin: a potential novel target in therapies of cancers. *CMAR*. 2019; 11: 7327-36.-DOI: 10.2147/CMAR.S208677.-URL: <https://www.dovepress.com/sorcin-a-novel-potential-target-in-therapies-of-cancers-peer-reviewed-article-CMAR>.
3. Crans D., Henry L., Cardiff G., Posner B. 8. Developing vanadium as antidiabetic or anticancer drug: a clinical and historical perspective. In: Carver P. (ed.) Essential metals in medicine: therapeutic use and toxicity of metal ions in the clinic. *De Gruyter*. 2019; 203-230.-DOI: 10.1515/9783110527872-008.-URL: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/9783110527872-008/html>.-ISBN: 978-3-11-052787-2.
4. Lewit-Bentley A., Réty S. EF-hand calcium-binding proteins. *Current Opinion in Structural Biology*. 2000; 10(6): 637-43.-DOI: 10.1016/S0959-440X(00)00142-1.-URL: <https://linking-hub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959440X00001421>.
5. Kawasaki H., Nakayama S., Kretsinger R.H. Classification and evolution of EF-hand proteins. *Biometals*. 1998; 11(4): 277-95.-DOI: 10.1023/A:1009282307967.-URL: <http://link.springer.com/10.1023/A:1009282307967>.
6. Ilari A., Fiorillo A., Poser E., et al. Structural basis of Sorcin-mediated calcium-dependent signal transduction. *Sci Rep*. 2015; 5(1): 16828.-DOI: 10.1038/srep16828.-URL: <https://www.nature.com/articles/srep16828>.
7. Colotti G., Zamparelli C., Verzili D., et al. The W105G and W99G Sorcin Mutants Demonstrate the Role of the D Helix in the Ca^{2+} -Dependent interaction with annexin VII and the cardiac ryanodine receptor. *Biochemistry*. 2006; 45(41): 12519-29.-DOI: 10.1021/bi060416a.-URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bi060416a>.
8. Battista T., Fiorillo A., Chiarini V., et al. Roles of sorcin in drug resistance in cancer: one protein, many mechanisms, for a novel potential anticancer drug target. *Cancers*. 2020; 12(4): 887.-DOI: 10.3390/cancers12040887.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/4/887>.
9. Genovese I., Ilari A., Battista T., et al. Molecular bases of Sorcin-dependent resistance to chemotherapeutic agents. *CDR*. 2018.-DOI: 10.20517/cdr.2018.10.-URL: <https://www.oaepublish.com/articles/cdr.2018.10>.
10. Kawakami M., Nakamura T., Okamura N., et al. Knock-down of sorcin induces up-regulation of MDR1 in HeLa

- cells. *Biol Pharm Bull.* 2007; 30(6): 1065-73.-DOI: 10.1248/bpb.30.1065.-URL: http://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/30/6/30_6_1065/article.
11. Bouchelouche P., Friche E., Sehested M., et al. Cytosolic free Ca²⁺ in daunorubicin and vincristine resistant Ehrlich ascites tumor cells. Drug accumulation is independent of intracellular Ca²⁺ changes. *Biochem Pharmacol.* 1991; 41(2): 243-53.-DOI: 10.1016/0006-2952(91)90483-1.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1899193/>.
 12. Fowler M.R., Colotti G., Chiancone E., et al. Complex modulation of L-type Ca²⁺ current inactivation by sorcin in isolated rabbit cardiomyocytes. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2009; 457(5): 1049-60.-DOI: 10.1007/s00424-008-0575-5.-URL: <http://link.springer.com/10.1007/s00424-008-0575-5>.
 13. Suarez J., McDonough P.M., Scott B.T., et al. Sorcin modulates mitochondrial Ca²⁺ handling and reduces apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2013; 304(3): C248-56.-DOI: 10.1152/ajpcell.00039.2012.-URL: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/ajpcell.00039.2012>.
 14. Ranum P.T., Goodwin A.T., Yoshimura H., et al. Insights into the biology of hearing and deafness revealed by single-cell RNA sequencing. *Cell Reports.* 2019; 26(11): 3160-3171.e3.-DOI: 10.1016/j.celrep.2019.02.053.-URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211124719302323>.
 15. Rueda A., Song M., Toro L., et al. Sorcin modulation of Ca²⁺ sparks in rat vascular smooth muscle cells. *Physiol J.* 2006; 576(3): 887-901.-DOI: 10.1113/jphysiol.2006.113951.-URL: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.2006.113951>.
 16. Andreev V.P., Petyuk V.A., Brewer H.M., et al. Label-free quantitative LC-MS proteomics of Alzheimer's disease and normally aged human brains. *J Proteome Res.* 2012; 11(6): 3053-67.-DOI: 10.1021/pr3001546.-URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/pr3001546>.
 17. Tsuji T., Shiozaki A., Kohno R., et al. Proteomic profiling and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochem Res.* 2002; 27(10): 1245-53.-DOI: 10.1023/A:1020941929414.-URL: <http://link.springer.com/10.1023/A:1020941929414>.
 18. Umoh M.E., Dammer E.B., Dai J., et al. A proteomic network approach across the ALS-FTD disease spectrum resolves clinical phenotypes and genetic vulnerability in human brain. *EMBO Mol Med.* 2018; 10(1): 48-62.-DOI: 10.15252/emmm.201708202.-URL: <https://www.embopress.org/doi/10.15252/emmm.201708202>.
 19. Pack-Chung E., Meyers M.B., Pettingell W.P., et al. Presenilin 2 Interacts with Sorcin, a Modulator of the Ryanodine Receptor. *J Biol Chem.* 2000; 275(19): 14440-5.-DOI: 10.1074/jbc.M909882199.-URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925819806191>.
 20. Woods W.S., Boettcher J.M., Zhou D.H., et al. Conformation-specific binding of alpha-synuclein to novel protein partners detected by phage display and NMR spectroscopy. *J Biol Chem.* 2007; 282(47): 34555-67.-DOI: 10.1074/jbc.M70523200.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17893145/>.
 21. Padar S., van Breemen C., Thomas D.W., et al. Differential regulation of calcium homeostasis in adenocarcinoma cell line A549 and its Taxol-resistant subclone. *British J Pharmacology.* 2004; 142(2): 305-16.-DOI: 10.1038/sj.bjp.0705755.-URL: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/sj.bjp.0705755>.
 22. Gupta K., Sirohi V.K., Kumari S., et al. Sorcin is involved during embryo implantation via activating VEGF/PI3K/Akt pathway in mice. *J Mol Endocrinol.* 2018; 60(2): 119-32.-DOI: 10.1530/JME-17-0153.-URL: <https://jme.bioscientifica.com/view/journals/jme/60/2/JME-17-0153.xml>.
 23. Yamagishi N., Nakao R., Kondo R., et al. Increased expression of sorcin is associated with multidrug resistance in leukemia cells via up-regulation of MDR1 expression through cAMP response element-binding protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 448(4): 430-6.-DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.04.125.
 24. Deng L., Su T., Leng A., et al. Upregulation of soluble resistance-related calcium-binding protein (sorcin) in gastric cancer. *Med Oncol.* 2010; 27(4): 1102-8.-DOI: 10.1007/s12032-009-9342-5.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24796664/>.
 25. Zhou Y., Xu Y., Tan Y., et al. Sorcin, an important gene associated with multidrug-resistance in human leukemia cells. *Leuk Res.* 2006; 30(4): 469-76.-DOI: 10.1016/j.leukres.2005.08.024.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16213583/>.
 26. Zhang H., Hu S., Sanches J.G.P., et al. Sorcin promotes proliferation of hepatocellular carcinoma by regulating VEGFA/B via PI3K pathway. *J Physiol Biochem.* 2024; 80(2): 381-92.-DOI: 10.1007/s13105-024-01011-4.-URL: <https://link.springer.com/10.1007/s13105-024-01011-4>.
 27. Li Y., Tian M., Pires Sanches J.G., et al. Sorcin inhibits mitochondrial apoptosis by interacting with STAT3 via NF-κB pathway. *IJMS.* 2024; 25(13): 7206.-DOI: 10.3390/ijms25137206.-URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/13/7206>.
 28. Zhang J., Chen J., Shan B., et al. Clinical Significance and prognostic value of human soluble resistance-related calcium-binding protein: a pan-cancer analysis. *Front Med.* 2022; 8: 752619.-DOI: 10.3389/fmed.2021.752619.-URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.752619/full>.
 29. Hu Y., Li S., Yang M., et al. Sorcin silencing inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and suppresses breast cancer metastasis in vivo. *Breast Cancer Res Treat.* 2014; 143(2): 287-99.-DOI: 10.1007/s10549-013-2809-2.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24337682/>.
 30. Lei X., Liang Y., Chen J., et al. Retraction note: sorcin predicts poor prognosis and promotes metastasis by facilitating epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 11857.-DOI: 10.1038/s41598-018-29892-8.-URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-29892-8>.
 31. Colotti G., Poser E., Fiorillo A., et al. Sorcin, a calcium binding protein involved in the multidrug resistance mechanisms in cancer cells. *molecules.* 2014; 19(9): 13976-89.-DOI: 10.3390/molecules190913976.-URL: <https://www.mdpi.com/1420-3049/19/9/13976>.
 32. Genovesi I., Fiorillo A., Ilari A., et al. Binding of doxorubicin to Sorcin impairs cell death and increases drug resistance in cancer cells. *Cell Death Dis.* 2017; 8(7): e2950-e2950.-DOI: 10.1038/cddis.2017.342.-URL: <https://www.nature.com/articles/cddis2017342>.
 33. He Q., Zhang G., Hou D., et al. Overexpression of sorcin results in multidrug resistance in gastric cancer cells with up-regulation of P-gp. *Oncol Rep.* 2011; 25(1): 237-43.-DOI: 10.3892/or-00001066 PMID: 21109982.
 34. Hu Y., Cheng X., Li S., et al. Inhibition of sorcin reverses multidrug resistance of K562/A02 cells and MCF-7/A02 cells via regulating apoptosis-related proteins. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013; 72(4): 789-98.-DOI: 10.1007/s00280-013-2254-2.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24013575/>.
 35. Liu X., Chen L., Feng B., Liu G. Reversing effect of sorcin in the drug resistance of human nasopharyngeal carcinoma.

- Anat Rec* (Hoboken). 2014; 297(2): 215-21.-DOI: 10.1002/ar.22832.-URL: <https://anatomypubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ar.22832>.
36. Parekh H.K., Deng H.B., Choudhary K., et al. Overexpression of sorcin, a calcium-binding protein, induces a low level of paclitaxel resistance in human ovarian and breast cancer cells. *Biochem Pharmacol.* 2002; 63(6): 1149-58.-DOI: 10.1016/s0006-2952(02)00850-x.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11931848/>.
 37. Ali R., Huang Y., Maher S.E., et al. miR-1 mediated suppression of Sorcin regulates myocardial contractility through modulation of Ca²⁺ signaling. *J Mol Cell Cardiol.* 2012; 52(5): 1027-37.-DOI: 10.1016/j.yjmcc.2012.01.020.-URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022282812000533>.
 38. Bartel D.P. MicroRNAs. *Cell.* 2004; 116(2): 281-97.-DOI: 10.1016/S0092-8674(04)00045-5.-URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867404000455>.
 39. Li E.Y., Zhao P.J., Jian J., et al. Vitamin B1 and B12 mitigates neuron apoptosis in cerebral palsy by augmenting BDNF expression through MALAT1/miR-1 axis. *Cell Cycle.* 2019; 18(21): 2849-59.-DOI: 10.1080/15384101.2019.1638190.-URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15384101.2019.1638190>.
 40. Lv L., Zheng N., Zhang L., et al. Metformin ameliorates cardiac conduction delay by regulating microRNA-1 in mice. *Eur J Pharmacol.* 2020; 881: 173131.-DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173131.-URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299920302235>.
 41. Deng L., Tan T., Zhang T., et al. miR1 reverses multidrug resistance in gastric cancer cells via downregulation of sorcin through promoting the accumulation of intracellular drugs and apoptosis of cells. *Int J Oncol.* 2019.-DOI: 10.3892/ijo.2019.4831.-URL: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo.2019.4831>
 42. Sun Y., Wang C., Meng Q., et al. Targeting P-glycoprotein and SORCIN: Dihydromyricetin strengthens anti-proliferative efficiency of adriamycin via MAPK/ERK and Ca²⁺-mediated apoptosis pathways in MCF-7/ADR and K562/ADR. *J Cell Physiol.* 2018; 233(4): 3066-79.-DOI: 10.1002/jcp.26087.-URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.26087>.
 43. Sun Y., Liu W., Wang C., et al. Combination of dihydromyricetin and ondansetron strengthens antiproliferative efficiency of adriamycin in K562/ADR through downregulation of SORCIN: A new strategy of inhibiting P-glycoprotein. *J Cell Physiol.* 2019; 234(4): 3685-96.-DOI: 10.1002/jcp.27141.-URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.27141>.
 44. Peng H., Yuan X., Luo S., et al. Reactive oxygen species contribute to TRAIL receptors upregulation; the mechanism for PH II-7 augmenting TRAIL induced apoptosis in leukemia cells. *Eur J Pharmacol.* 2015; 746: 344-52.-DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.10.028.-URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299914007353>.
 45. Wood R.J., Tchack L., Angelo G., et al. DNA microarray analysis of vitamin D-induced gene expression in a human colon carcinoma cell line. *Physiol Genomics.* 2004; 17(2): 122-9.-DOI: 10.1152/physiolgenomics.00002.2003.-URL: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physiolgenomics.00002.2003>.
 46. Li J., Chen B.A., Zhu M.S., et al. Influence of tetrandrine on SORCIN gene expression in K562/A02 cell line. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* 2008; 16(1): 65-9.-DOI: 10.3736/jcim20080916.
 47. Luan F., He X., Zeng N. Tetrandrine: a review of its anticancer potentials, clinical settings, pharmacokinetics and drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol.* 2020; 72(11): 1491-512.-DOI: 10.1111/jphp.13339.-URL: <https://academic.oup.com/jpp/article/72/11/1491/6132645>.
 48. Dabaghi M., Rahgozar S., Moshtaghian J., et al. Overexpression of *SORCIN* is a Prognostic Biomarker for Multidrug-Resistant Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Correlates with Upregulated *MDR1* /P-gp. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2016; 20(9): 516-21.-DOI: 10.1089/gtmb.2016.0031.-URL: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/gtmb.2016.0031>.
 49. Noel P., Von Hoff D.D., Saluja A.K., et al. Triptolide and its derivatives as cancer therapies. *Trends Pharmacol Sci.* 2019; 40(5): 327-41.-DOI: 10.1016/j.tips.2019.03.002.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975442/>.
 50. Liu H., Shen M., Zhao D., et al. The effect of triptolide-loaded exosomes on the proliferation and apoptosis of human ovarian cancer SKOV3 cells. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 2595801.-DOI: 10.1155/2019/2595801.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6556367/>.
 51. Wang C., Xu X., Zhang P., et al. Lipid-coated albumin-paclitaxel nanoparticles loaded with sorcin-siRNA reverse cancer chemoresistance via restoring intracellular calcium ion homeostasis. *J Nanobiotechnology.* 2022; 20(1): 319.-DOI: 10.1186/s12951-022-01487-6.-URL: <https://jnanobiotechnology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12951-022-01487-6>.

Поступила в редакцию / Received / 09.12.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 17.12.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 19.12.2024

Сведения об авторах / Author information / ORCID

Анна Дмитриевна Косова / Anna D. Kosova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0003-1893-4733>.

Полина Григорьевна Сербун / Polina G. Serbun / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-8186-8342>.

Петр Петрович Снетков / Petr P. Snetkov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9949-5709>.

Екатерина Сергеевна Миронова / Ekaterina S. Mironova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8134-5104>.

Светлана Николаевна Морозкина / Svetlana N. Morozkina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0122-0251>.

Софья Марковна Балазовская / Sofya M. Balazovskaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0008-1230-7903>.

Игорь Мойсеевич Кветной / Igor M. Kvetnoy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7302-5581>.

