ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)
УДК 615.322
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-1-57-67

Поступила в редакцию 24.07.2025
Received 24.07.2025

Т. И. Терпинская, К. В. Маркевич, Е. Ф. Полукошко

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ *IN VITRO* ГЛИЦИРРЕТОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ СОЧЕТАНИЙ С МОДУЛЯТОРАМИ КАЛЬЦИЕВОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ

Аннотация. Исследована противоопухолевая активность *in vitro* глицирретовой кислоты и ее сочетаний с модуляторами кальциевого обмена клетки и ингибиторами кальций-связывающих белков.

Показано, что глицирретовая кислота дозозависимо подавляет рост клеток глиомы С6 и Hela. Усиление ингибирующего действия может быть достигнуто посредством сочетанного применения глицирретовой кислоты с А23187 (кальциевым ионофором), хлорпромазином (ингибитором кальмодулина), циклоспорином (ингибитором кальциневрина), U73122 (ингибитором фосфолипазы С), рутениевым красным (ингибитором ваниллоидных каналов временного рецепторного потенциала и митохондриального Ca^{2+}-унипортера), что обеспечивает более выраженный эффект, чем применение глицирретовой кислоты и указанных соединений по отдельности. Опухолевые клетки глиомы С6 и Hela были более чувствительны к глицирретовой кислоте, исследованным модуляторам кальциевого обмена клетки и сочетаниям глицирретовой кислоты с этими модуляторами, чем нормальные клетки первичной культуры головного мозга крысы.

Ключевые слова: глицирретовая кислота, рак, опухоль, кальций, ингибиторы кальциевых каналов, хлорпромазин, кальциневрин

Для цитирования: Терпинская, Т. И. Противоопухолевая активность *in vitro* глицирретовой кислоты и ее сочетаний с модуляторами кальциевой сигнализации / Т. И. Терпинская, К. В. Маркевич, Е. Ф. Полукошко // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2026. – Т. 23, № 1. – С. 57–67. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-1-57-67

Tatiana I. Terpinskaya, Karina V. Markevich, Elena F. Polukoshko

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

ANTITUMOR ACTIVITY *IN VITRO* OF GLYCYRRHETINIC ACID AND ITS COMBINATIONS WITH CALCIUM SIGNALING MODULATORS

Abstract. The antitumor activity in vitro of glycyrrhetinic acid and its combinations with modulators of cellular calcium metabolism and inhibitors of calcium-binding proteins was studied. It was shown that glycyrrhetinic acid dose-dependently suppresses the growth of glioma C6 and HeLa. Enhancement of the inhibitory effect can be achieved by combining glycyrrhetinic acid with A23187 (calcium ionophore), chlorpromazine (calmodulin inhibitor), cyclosporine (calcineurin inhibitor), U73122 (phospholipase C inhibitor), ruthenium red (inhibitor of vanilloid channels of transient receptor potential and mitochondrial Ca^{2+}-uniporter), which provides a more pronounced effect than the use of glycyrrhetinic acid and the above compounds separately. Tumor cells of glioma C6 and HeLa were more sensitive to glycyrrhetinnic acid, the studied modulators of cellular calcium metabolism and combinations of glycyrrhetinic acid with these modulators than normal cells of primary rat brain culture.

Keywords: glycyrrhetinic acid, cancer, tumor, calcium, calcium channel inhibitors, chlorpromazine, calcineurin

For citation: Terpinskaya T. I., Markevich K. V., Polukoshko E. F. Antitumor activity *in vitro* of glycyrrhetinic acid and its combinations with calcium signaling modulators. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya medytsynskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2026, vol. 23, no. 1, pp. 57–67 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2026-23-1-57-67

Введение. Глицирретовая кислота – пентациклический тритерпеноид, агликон глицирризина, природного соединения, получаемого из растений, главным образом из корня солодки голой. Глицирретовая кислота используется как противовоспалительное, противовирусное, муколитическое средство [1, 2]. В литературе также представлены экспериментальные данные, свидетельствующие о противоопухолевой активности глицирризина и глицирретовой кислоты [3–5]. Вместе с тем, несмотря на многообещающие свойства тритерпеноидов, ряд исследований по-

© Терпинская Т. И., Маркевич К. В., Полукошко Е. Ф., 2026

казывает, что их противоопухолевая эффективность часто ограничена, что приводит лишь к частичной регрессии опухоли или недостаточному подавлению ее роста [6]. Это обусловливает интерес к поиску возможностей усиления противоопухолевого эффекта тритерпеноидов, в частности глицирретовой кислоты. Такой поиск может быть основан на изучении механизмов действия исследуемого препарата и анализе свойств структурно-сходных соединений, что может быть использовано как отправная точка при планировании экспериментов.

Ранее нами было показано, что подавление роста опухолевых клеток другим пентациклическим тритерпеноидом – бетулиновой кислотой, а также ее производным усиливается в присутствии ряда ингибиторов кальций-связывающих белков и кальциевых каналов/насосов [7, 8]. Структурное сходство глицирретовой и бетулиновой кислот позволило предположить, что для усиления противоопухолевого действия этих соединений могут быть использованы аналогичные подходы.

От кальция, который является вторичным посредником во множестве сигнальных каскадов, зависит целый ряд важнейших физиологических процессов. Стимуляция определенных рецепторов приводит к изменению концентрации ионов кальция в клетке, что, в свою очередь, индуцирует ответ на внешние и внутренние стимулы. Кальциевые каналы и кальций-зависимая сигнализация участвуют в регуляции клеточной выживаемости и пролиферации и часто характеризуются повышенной активностью в злокачественных клетках, поэтому рассматриваются как молекулярные мишени при терапии рака [9]. Ингибиторы кальциевых каналов могут как сами подавлять рост опухолевых клеток [10, 11], так и усиливать действие противоопухолевых препаратов [12, 13].

Цель работы – исследование *in vitro* противоопухолевого эффекта глицирретовой кислоты и ее сочетаний с модуляторами кальциевого обмена клетки и ингибиторами кальций-связывающих белков.

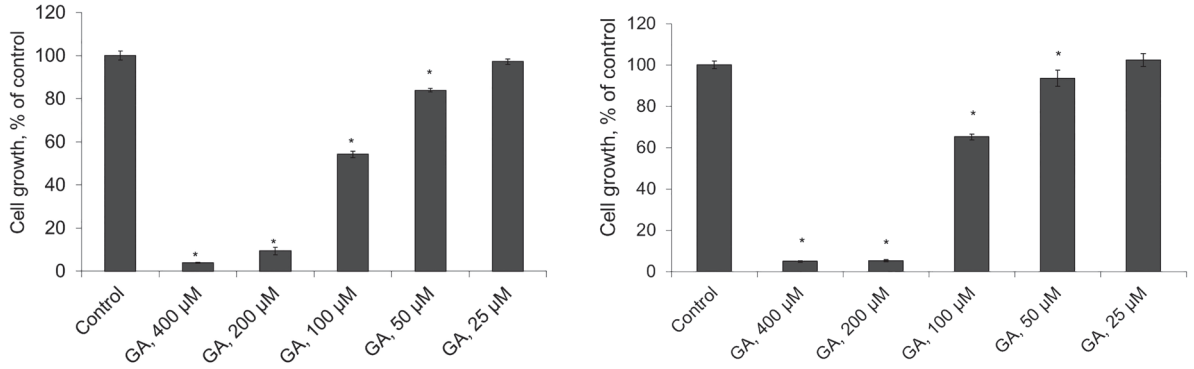
Материалы и методы исследования. *Клетки.* Глиома C6 (крыса, глиома), Hela (человек, рак шейки матки) из Белорусской коллекции культур клеток человека и животных РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; первичная культура клеток головного мозга крысы, полученная, согласно [14], с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. Для экспериментов применяли клетки 2-недельной культуры.

Реактивы и исследуемые препараты. 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид (MTT; Glentham Life Sciences, Великобритания), диметилсульфоксид (ДМСО; Sigma, США), 18β-глицирретовая кислота (Glentham Life Sciences), хлорпромазина гидрохлорид (Sigma), циклоспорин A (BLD Pharmatech GmbH, Германия), верапамил (Борисовский завод медицинских препаратов, Республика Беларусь), A23187 (Thermo Fisher Scientific, США), U73122 (ChemScene, США), рутениевый красный (Sigma), этиленгликоль-бис(2-аминоэтиловый эфир)-N,N,N,N-тетрауксусная кислота (ЭГТА; Sigma).

Проведение экспериментов. Клетки, высеянные в лунки 96-луночных планшетов, культивировали 24 ч при температуре 37 °C и 5 % CO_2 в среде ДМЕМ (Sigma) с добавлением 10 % эмбриональной телячьей сыворотки и антибиотиков. Затем вносили исследуемые препараты, в контроле – растворитель (физиологический раствор с конечной концентрацией ДМСО 0,1 или 0,2 % в различных опытах). Культивировали 48 ч, оценивали ингибирующий эффект препаратов на клетки с помощью MTT-теста [15]. Оптическую плотность раствора формазана измеряли при длине волны 545 нм с помощью автоматического ИФА-анализатора (ChemWell, США) при длине волны сравнения 700 нм.

Статистическая обработка. Полученный цифровой материал обрабатывали с помощью пакетов программ Excel и Statistica 13 и представляли в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки. Отличия между сериями считали достоверными при $p < 0,05$ согласно критерию Манна – Уитни.

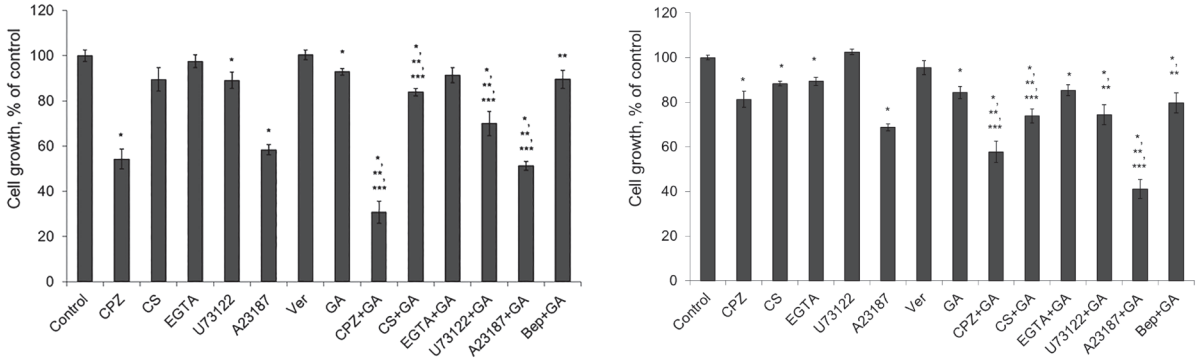
Результаты и их обсуждение. Полученные результаты показали, что глицирретовая кислота в концентрации от 50 до 400 μM дозозависимо подавляла рост клеток глиомы C6 и Hela (рис. 1).



a *b*

Рис. 1. Влияние глицирретовой кислоты (GA) на рост клеток глиомы C6 (*a*) и Hela (*b*); МТТ-тест, $n = 6$ (* – $p < 0{,}05$ при сравнении с контролем)

Fig. 1. Effect of glycyrrhetinic acid (GA) on the growth of HeLa cells (*a*) and C6 glioma cells (*b*); MTT assay, $n = 6$ (* – $p < 0.05$ compared to control)



a *b*

Рис. 2. Влияние хлорпромазина (CPZ, 14 μM), циклоспорина (CS, 2 μM), ЭГТА (EGTA, 0,2 мМ), U73122 (10 μM), A23187 (2,5 μM), верапамила (Ver, 30 μM) и глицирретовой кислоты (GA, 70 μM) на рост клеток глиомы C6 (*a*) и Hela (*b*), $n = 6$ (* – $p < 0{,}05$ при сравнении с контролем; ** – $p < 0{,}05$ при сравнении с эффектом CPZ, CS, EGTA, U73122, A23187 или Ver; *** – $p < 0{,}05$ при сравнении с эффектом GA)

Fig. 2. Effect of chlorpromazine (CPZ, 14 μM), cyclosporine (CS, 2 μM), EGTA (EGTA, 0.2 mM), U73122 (10 μM), A23187 (2.5 μM), verapamil (Ver, 30 μM), and glycyrrhetinic acid (GA, 70 μM) on the growth of C6 glioma cells (*a*) and HeLa cells (*b*), $n = 6$ (* – $p < 0.05$ compared to control; ** – p – < 0.05 compared to CPZ, CS, EGTA, U73122, A23187, or Ver; *** – $p < 0.05$ compared to GA)

Хлорпромазин и циклоспорин вызывали торможение роста опухолевых клеток или тенденцию к торможению роста, а также способствовали усилению противоопухолевого действия глицирретовой кислоты (рис. 2).

В медицине хлорпромазин применяется как нейролептическое средство, однако в литературе также описана его противоопухолевая активность [16]. Исследование механизмов действия хлорпромазина показало, что он влияет на многие кальций-зависимые процессы. В частности, хлорпромазин способен подавлять активность кальмодулина — универсального кальций-связывающего белка, участвующего в регуляции клеточной выживаемости и пролиферации благодаря взаимодействию с различными целевыми белками [17]. Кроме того, показано, что хлорпромазин может ингибировать Ca^{2+}-АТФазу эндоплазматического ретикулума [18] и кальциевые каналы, регулируемые кальциевым депо [19–21], независимо от кальмодулина. Вместе с тем на некоторых моделях продемонстрированы и другие эффекты хлорпромазина, механизм которых не связан напрямую с ионами кальция, например, ингибирование синтеза ДНК, процессов транскрипции, митоза и передачи проопухолевых сигналов, повышение проницаемости клеточных мембран [16].

в отношении нормальных клеток не проявлялся, а в сочетании с глицирретовой кислотой проявлялся гораздо слабее, чем в отношении опухолевых клеток.

Выявлено тормозящее клеточный рост действие хлорпромазина в концентрации 28 μM (в 3,1 раза), но не 7 и 14 μM (рис. 7). Сочетанное применение 14 или 28 μM хлорпромазина с глицирретовой кислотой привело к подавлению роста клеток (более выраженному, чем при действии только хлорпромазина) в 2,9 и 1,3 раза соответственно. Наблюдаемые эффекты хлорпромазина и его сочетания с глицирретовой кислотой на первичную культуру клеток головного мозга сходны с эффектами на глиому С6, но не полностью одинаковы, так как проявляются при более высоких дозах хлорпромазина.

Рутениевый красный замедлял рост клеток в 1,2 раза и более выраженно действовал в сочетании с хлорпромазином (подавление клеточного роста в 1,5 раза). Сочетание глицирретовой кислоты с рутениевым красным не привело к усилению эффекта по сравнению с действием последнего. Сочетание глицирретовой кислоты, хлорпромазина и рутениевого красного проявляло наиболее выраженный эффект, подавляя рост клеток в 3,9 раза (рис. 8). Согласно этим результатам рутениевый красный подавлял клеточный рост и вызвал тенденцию к усилению эффекта хлорпромазина и его сочетания с глицирретовой кислотой, но в гораздо меньшей степени, чем в экспериментах на опухолевых клетках.

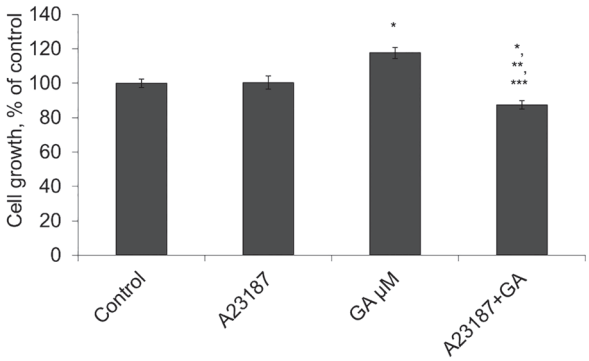


Рис. 6. Влияние совместного применения A23187 (2,5 μM) и глицирретовой кислоты (GA, 120 μM) на рост клеток головного мозга крысы, $n = 6$ (* – $p < 0{,}05$ при сравнении с контролем; ** – $p < 0{,}05$ при сравнении с эффектом A23187; *** – $p < 0{,}05$ при сравнении с эффектом GA)

Fig. 6. Effect of the combined use of A23187 (2.5 μM) and glycyrrhetinic acid (GA, 120 μM) on the growth of rat brain cells, $n = 6$ (* – $p < 0.05$ compared to control; ** – $p < 0.05$ compared to A23187; *** – $p < 0.05$ compared to GA)

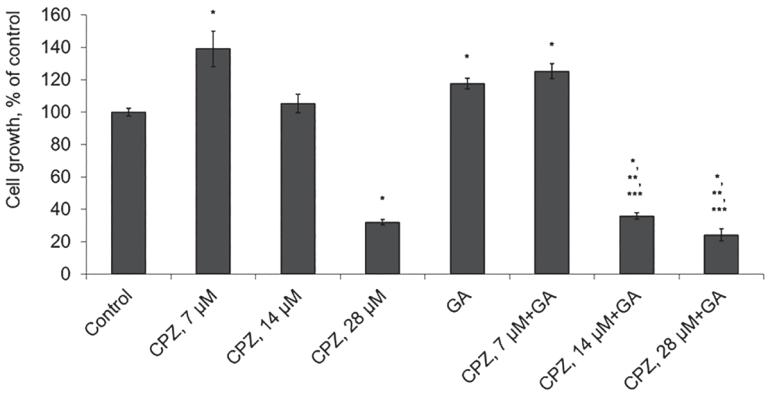


Рис. 7. Влияние глицирретовой кислоты (GA, 120 μM) и различных доз хлорпромазина (CPZ) на рост клеток головного мозга крысы, $n = 6$ (* – $p < 0{,}05$ при сравнении с контролем; ** – $p < 0{,}05$ при сравнении с эффектом CPZ; *** – $p < 0{,}05$ при сравнении с эффектом GA)

Fig. 7. Effect of glycyrrhetinic acid (GA, 120 μM) and various doses of chlorpromazine (CPZ) on the growth of rat brain cells, $n = 6$ (* – $p < 0.05$ compared to control; ** – $p < 0.05$ compared to the effect of CPZ; *** – $p < 0.05$ compared to the effect of GA)

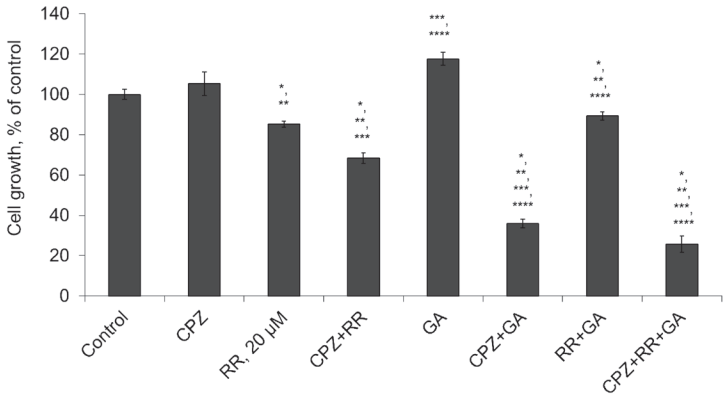


Рис. 8. Влияние совместного применения хлорпромазина (CPZ, 14 μM), рутениевого красного (RR, 20 μM) и глицирретовой кислоты (GA, 120 μM) на рост клеток головного мозга крысы, $n = 6$ (* – $p < 0{,}05$ при сравнении с контролем; ** – $p < 0{,}05$ при сравнении с эффектом Хп; *** – $p < 0{,}05$ при сравнении с эффектом RR; **** – $p < 0{,}05$ при сравнении с эффектом ГЛК)

Fig. 8. Effect of the combined use of chlorpromazine (CPZ, 14 μM), ruthenium red (RR, 20 μM), and glycyrrhetinic acid (GA, 120 μM) on the growth of rat brain cells, $n = 6$ (* – $p < 0.05$ compared to control; ** – $p < 0.05$ compared to CPZ; *** – $p < 0.05$ compared to RR; **** – $p < 0.05$ compared to GA)

Исходя из полученных данных, можно сказать, что механизмы, чувствительные к хлорпромазину и циклоспорину А (среди них – механизмы, зависимые от кальмодулина, кальциневрина и регулируемых ими белков, а также, возможно, кальмодулин- и кальциневрин-независимые механизмы), фосфолипаза С, а также ингибируемые рутениевым красным ваниллоидные каналы временного рецепторного потенциала и (или) митохондриальный Ca^{2+}-унипортер регулируют пролиферацию опухолевых клеток, а блокирование этих механизмов тормозит опухолевый рост. Тот факт, что ингибирование указанных механизмов не ведет к снижению эффекта глицирретовой кислоты, позволяет сделать вывод о том, что они не требуются для реализации противоопухолевого эффекта последней.

Более того, наблюдается усиление противоопухолевого действия при сочетании глицирретовой кислоты и ингибиторов указанных выше кальций-связывающих белков и кальциевых каналов. Это свидетельствует о том, что глицирретовая кислота и использованные ингибиторы не препятствуют противоопухолевому действию друг друга. Так как большинство исследованных ингибиторов проявляют при сочетании с глицирретовой кислотой аддитивное действие, можно предположить, что биохимические пути реализации их противоопухолевого эффекта хотя бы частично перекрываются. Это, в свою очередь, может объясняться тем, что глицирретовая кислота, возможно, действует на несколько молекулярных мишеней и внутриклеточных сигнальных путей.

Противоопухолевая активность кальциевого ионофора А23187 и усиление эффекта при его сочетании с глицирретовой кислотой говорят о том, что поступление ионов кальция в клетку с помощью ионофора способствует торможению клеточного роста и эффекту глицирретовой кислоты. С другой стороны, так как хелатор кальция ЭГТА не изменял эффект глицирретовой кислоты, ее действие, вероятно, не обусловлено поступлением ионов кальция в клетку из внешней среды. Возможно, что росту опухолевых клеток способствует именно активность кальциевых каналов, а ионофор-зависимый перенос ионов кальция имеет противоположный эффект на клеточный рост.

Сравнение результатов, полученных на глиоме С6 и на клетках головного мозга крысы, показывает, что опухолевые клетки более чувствительны к глицирретовой кислоте, чем нормальные. Согласно представленным данным глицирретовая кислота не оказывала ингибирующего эффекта на нормальные клетки, полученные из головного мозга.

В то же время активность кальмодулина или других хлорпромазин-чувствительных механизмов играет роль в пролиферации не только злокачественных, но и нормальных клеток. Так,

хлорпромазин дозозависимо подавлял клеточный рост и усиливал ингибирующее действие глицирретовой кислоты на рост клеток головного мозга крысы.

Роль митохондриального кальциевого унипортера и ваниллоидных каналов временного рецепторного потенциала в росте нормальных клеток астроглии, вероятно, менее значима, чем в росте злокачественной глиомы C6, так как рутениевый красный, а также сочетания рутениевого красного и A23187 с глицирретовой кислотой и (или) хлорпромазином оказывали на рост нормальных клеток менее выраженное действие, чем на опухолевые клетки.

Более широкие исследования чувствительности различных типов клеток к данным соединениям и механизмов реализации их действия на клеточный рост позволят уточнить спектр возможных целевых клеток и тканей.

Заключение. Глицирретовая кислота проявляет противоопухолевое действие *in vitro*, дозозависимо подавляя рост клеток глиомы C6 и Hela.

Усиление ингибирующего действия может быть достигнуто посредством сочетанного применения глицирретовой кислоты с A23187 (кальциевым ионофором), хлорпромазином (ингибитором кальмодулина), циклоспорином (ингибитором кальциневрина), U73122 (ингибитором фосфолипазы C), рутениевым красным (ингибитором ваниллоидных каналов временного рецепторного потенциала и митохондриального Ca^{2+}-унипортера), что обеспечивает более выраженный эффект, чем применение глицирретовой кислоты и указанных соединений по отдельности.

Опухолевые клетки глиомы C6 и Hela более чувствительны к глицирретовой кислоте, исследованным модуляторам кальциевого обмена клетки и сочетаниям глицирретовой кислоты с этими модуляторами, чем нормальные клетки первичной культуры головного мозга крысы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список использованных источников

1. *Glycyrrhiza* Genus: Enlightening Phytochemical Components for Pharmacological and Health-Promoting Abilities / J. Sharifi-Rad, C. Quispe, J. Herrera-Bravo [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2021. – Vol. 2021. – Art. 7571132. https://doi.org/10.1155/2021/7571132

2. Pharmacological Features of 18β-Glycyrrhetinic Acid: A Pentacyclic Triterpenoid of Therapeutic Potential / P. Shinu, G. L. Gupta, M. Sharma [et al.] // Plants. – 2023. – Vol. 12, N 5. – Art. 1086. https://doi.org/10.3390/plants12051086

3. Терпинская, Т. И. Противоопухолевые свойства глицирризиновой и глицирретовой кислоты / Т. И. Терпинская // Новости медико-биологических наук. – 2023. – Т. 23, № 3. – С. 235–252.

4. Oncopreventive and oncotherapeutic potential of licorice triterpenoid compound glycyrrhizin and its derivatives: Molecular insights / R. Jain, M. A. Hussein, S. Pierce [et al.] // Pharmacological Research. – 2022. – Vol. 178. – Art. 106138. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106138

5. Advances in the roles of glycyrrhizic acid in cancer therapy / Y. Zhang, Z. Sheng, J. Xiao [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2023. – Vol. 14. – Art. 1265172. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1265172

6. Chemopreventive and Anticancer Activity of Selected Triterpenoids in Melanoma / N. Dycha, M. Michalak-Tomczyk, J. Jachuła [et al.] // Cancers. – 2025. – Vol. 17, N 10. – Art. 1625. https://doi.org/10.3390/cancers17101625

7. Влияние бетулиновой кислоты и модуляторов кальциевого обмена на рост опухолевых клеток / Т. И. Терпинская, Т. Л. Янченко, М. А. Рубинская, Е. Ф. Полукошко // Биохимия и молекулярная биология. – 2024. – Т. 3, № 1. – С. 136–142.

8. Влияние антагонистов TRP-каналов и ингибиторов кальций-связывающих белков на противоопухолевый эффект производного бетулиновой кислоты *in vitro* / Т. И. Терпинская, К. В. Маркевич, М. А. Рубинская [и др.] // Новости медико-биологических наук. – 2024. – Т. 24, № 3. – С. 121–122.

9. Calcium channels as pharmacological targets for cancer therapy / X. Liu, C. Feng, L. Yan [et al.] // Clinical and Experimental Medicine. – 2025. – Vol. 25, N 1. – Art. 94. https://doi.org/10.1007/s10238-025-01632-z

10. Pleiotropic Pharmacological Actions of Capsazepine, a Synthetic Analogue of Capsaicin, against Various Cancers and Inflammatory Diseases / M. H. Yang, S. H. Jung, G. Sethi, K. S. Ahn // Molecules. – 2019. – Vol. 24, N 5. – Art. 995. https://doi.org/10.3390/molecules24050995

11. Trpv6 channel targeting using monoclonal antibody induces prostate cancer cell apoptosis and tumor regression / A. Haustrate, C. Cordier, G. Shapovalov [et al.] // Cell Death and Disease. – 2024. – Vol. 15, N 6. – Art. 419. https://doi.org/10.1038/s41419-024-06809-0

12. Combined Poziotinib with Manidipine Treatment Suppresses Ovarian Cancer Stem-Cell Proliferation and Stemness / H. Lee, J. W. Kim, D.-S. Lee, S.-H. Min // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21, N 19. – Art. 7379. https://doi.org/10.3390/ijms21197379

13. The calcium channel TRPC6 promotes chemotherapy-induced persistence by regulating integrin α6 mRNA splicing / D. Mukhopadhyay, H. L. Goel, C. Xiong [et al.] // Cell Reports. – 2023. – Vol. 42, N 11. – Art. 113347. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113347

14. Activated protein C and thrombin participation in the regulation of astrocyte functions / A. E. Ivanova, L. R. Gorbacheva, S. M. Strukova [et al.] // Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology. – 2014. – Vol. 8, N 1. – P. 50–59. https://doi.org/10.1134/s1990747813050048

15. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays / T. Mosmann // Journal of Immunological Methods. – 1983. – Vol. 65, N 1–2. – P. 55–63. https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4

16. Kamgar-Dayhoff, P. Multifaceted effect of chlorpromazine in cancer: implications for cancer treatment / P. Kamgar-Dayhoff, T. I. Brelidze // Oncotarget. – 2021. – Vol. 12, N 14. – P. 1406–1426. https://doi.org/10.18632/oncotarget.28010

17. An alternative assay to discover potential calmodulin inhibitors using a human fluorophore-labeled CaM protein / M. González-Andrade, M. Figueroa, R. Rodríguez-Sotres [et al.] // Analytical Biochemistry. – 2009. – Vol. 387, N 1. – P. 64–70. https://doi.org/10.1016/j.ab.2009.01.002

18. Khan, S. Z. The effects of phenothiazines and other calmodulin antagonists on the sarcoplasmic and endoplasmic reticulum Ca^{2+} pumps / S. Z. Khan, C. L. Longland, F. Michelangeli // Biochemical Pharmacology. – 2000. – Vol. 60, N 12. – P. 1797–1806. https://doi.org/10.1016/s0006-2952(00)00505-0

19. Chlorpromazine inhibits store-operated calcium entry and subsequent noradrenaline secretion in PC12 cells / S.-Y. Choi, Y.-H. Kim, Y.-K. Lee, K.-T. Kim // British Journal of Pharmacology. – 2001. – Vol. 132, N 2. – P. 411–418. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703840

20. Neuroleptic Chlorpromazine Modulates Ca^{2+} Responses in Macrophages / Z. I. Krutetskaya, L. S. Milenina, V. G. Antonov, A. D. Nozdrachev // Doklady Biochemistry and Biophysics. – 2020. – Vol. 490, N 1. – P. 25–28. https://doi.org/10.1134/S160767292001010x

21. Sigma-1 Receptor Ligands Chlorpromazine and Trifluoperazine Attenuate Ca^{2+} Responses in Rat Peritoneal Macrophages / L. S. Milenina, Z. I. Krutetskaya, V. G. Antonov, N. I. Krutetskaya // Cell and Tissue Biology. – 2022. – Vol. 16, N 3. – P. 233–244. https://doi.org/10.1134/S1990519x22030075

22. Creamer, T. P. Calcineurin / T. P. Creamer // Cell Communication and Signaling. – 2020. – Vol. 18, N 1. – Art. 137. https://doi.org/10.1186/s12964-020-00636-4

23. Chen, L. Calcineurin in development and disease / L. Chen, M. Song, C. Yao // Genes and Diseases. – 2021. – Vol. 9, N 4. – P. 915–927. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.03.002

24. Cyclosporine A Suppresses the Malignant Progression of Oral Squamous Cell Carcinoma *in vitro* / L. Gao, J. Dong, N. Zhang [et al.] // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 19, N 2. – P. 248–255. https://doi.org/10.2174/1871520618666181029170605

25. Lessons to Learn From Low-Dose Cyclosporin-A: A New Approach for Unexpected Clinical Applications / C. Flores, G. Fouquet, I. C. Moura [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2019. – Vol. 10, – Art. 588. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00588

26. Differential dose-response effect of cyclosporine A in regulating apoptosis and autophagy markers in MCF-7 cells / S. S. Siddiqui, R. Hodeify, S. Mathew [et al.] // Inflammopharmacology. – 2023. – Vol. 31, N 4. – P. 2049–2060. https://doi.org/10.1007/s10787-023-01247-4

27. Ruthenium red attenuates acute pancreatitis by inhibiting MCU and improving mitochondrial function / X. Yu, C. Dai, X. Zhao [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2022. – Vol. 635. – P. 236–243. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.10.044

28. Jara-Oseguera, A. Ruthenium red: Blocker or antagonist of TRPV channels? / A. Jara-Oseguera // Cell Calcium. – 2024. – Vol. 119. – Art. 102874. https://doi.org/10.1016/j.ceca.2024.102874

29. Molecular details of ruthenium red pore block in TRPV channels / R. A. Pumro, J. J. De Jesús-Pérez, A. D. Protopopova [et al.] // EMBO Reports. – 2024. – Vol. 25, N 2. – P. 506–523. https://doi.org/10.1038/s44319-023-00050-0

30. Singh, P. Reversal in Cognition Impairments, Cholinergic Dysfunction, and Cerebral Oxidative Stress Through the Modulation of Ryanodine Receptors (RyRs) and Cysteinyl Leukotriene-1 (CysLT1) Receptors / P. Singh, B. Sharma // Current Neurovascular Research. – 2016. – Vol. 13, N 1. – P. 10–21. https://doi.org/10.2174/1567202612666151026105610

31. Saura, J. Microglial cells in astroglial cultures: a cautionary note / J. Saura // Journal of Neuroinflammation. – 2007. – Vol. 4. – Art. 26. https://doi.org/10.1186/1742-2094-4-26

References

1. Sharifi-Rad J., Quispe C., Herrera-Bravo J., Belén L. H., Kaur R., Kregiel D. [et al.]. *Glycyrrhiza* Genus: Enlightening Phytochemical Components for Pharmacological and Health-Promoting Abilities. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, vol. 2021, art. 7571132. https://doi.org/10.1155/2021/7571132

2. Shinu P., Gupta G. L., Sharma M., Khan S., Goyal M., Nair A. B. [et al.]. Pharmacological Features of 18β-Glycyrrhetinic Acid: A Pentacyclic Triterpenoid of Therapeutic Potential. *Plants*, 2023, vol. 12, no. 5, art. 1086. https://doi.org/10.3390/plants12051086

3. Terpinskaya T. I. Antitumor properties of glycyrrhizic and glycyrrhetic acids. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of biomedical sciences*, 2023, vol. 23, no. 3, pp. 235–252 (in Russian).

4. Jain R., Hussein M. A., Pierce S., Martens C., Shahagadkar P., Munirathinam G. Oncopreventive and oncotherapeutic potential of licorice triterpenoid compound glycyrrhizin and its derivatives: Molecular insights. *Pharmacological Research*, 2022, vol. 178, art. 106138. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106138

5. Zhang Y., Sheng Z., Xiao J., Li Y., Huang J., Jia J., Zeng X., Li L. Advances in the roles of glycyrrhizic acid in cancer therapy. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, vol. 14, art. 1265172. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1265172

6. Dycha N., Michalak-Tomczyk M., Jachuła J., Okoń E., Jarząb A., Tokarczyk J., Koch W., Gaweł-Bęben K., Kukula-Koch W., Wawruszak A. Chemopreventive and Anticancer Activity of Selected Triterpenoids in Melanoma. *Cancers*, 2025, vol. 17, no. 10, art. 1625. https://doi.org/10.3390/cancers17101625

7. Terpinskaya T. I., Yanchenko T. L., Rubinskaya M. A., Polukoshko E. F. Effect of betulinic acid and calcium metabolism modulators on tumor cell growth. *Biokhimiya i molekulyarnaya biologiya = Biochemistry and molecular biology*, 2024, vol. 3, no. 1, pp. 136–142 (in Russian).

8. Terpinskaya T. I., Markevich K. V., Rubinskaya M. A., Yanchenko T. L., Polukoshko E. F., Piven' Yu. A. Effect of TRP channel antagonists and calcium-binding protein inhibitors on the antitumor effect of a betulinic acid derivative in vitro. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk = News of biomedical sciences*, 2024, vol. 24, no. 3, pp. 121–122 (in Russian).

9. Liu X., Feng C., Yan L., Cao J., Zhu X., Li M., Zhao G. Calcium channels as pharmacological targets for cancer therapy. *Clinical and Experimental Medicine*, 2025, vol. 25, no. 1, art. 94. https://doi.org/10.1007/s10238-025-01632-z

10. Yang M. H., Jung S. H., Sethi G., Ahn K. S. Pleiotropic Pharmacological Actions of Capsazepine, a Synthetic Analogue of Capsaicin, against Various Cancers and Inflammatory Diseases. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 5, art. 995. https://doi.org/10.3390/molecules24050995

11. Haustrate A., Cordier C., Shapovalov G., Mihalache A., Desruelles E., Soret B. [et al.]. Trpv6 channel targeting using monoclonal antibody induces prostate cancer cell apoptosis and tumor regression. *Cell Death and Disease*, 2024, vol. 15, no 6, art. 419. https://doi.org/10.1038/s41419-024-06809-0

12. Lee H., Kim J. W., Lee D.-S., Min S.-H. Combined Poziotinib with Manidipine Treatment Suppresses Ovarian Cancer Stem-Cell Proliferation and Stemness. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, vol. 21, no. 19, art. 7379. https://doi.org/10.3390/ijms21197379

13. Mukhopadhyay D., Goel H. L., Xiong C., Goel S., Kumar A., Li R., Zhu L. J., Clark J. L., Brehm M. A., Mercurio A. M. The calcium channel TRPC6 promotes chemotherapy-induced persistence by regulating integrin α6 mRNA splicing. *Cell Reports*, 2023, vol. 42, no. 11, art. 113347. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113347

14. Ivanova A. E., Gorbacheva L. R., Strukova S. M., Pinelis V. G., Reiser G. Activated protein C and thrombin participation in the regulation of astrocyte functions *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 50–59. https://doi.org/10.1134/S1990747813050048

15. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 1983, vol. 65, no. 1–2, pp. 55–63. https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4

16. Kamgar-Dayhoff P., Brelidze T. I. Multifaceted effect of chlorpromazine in cancer: implications for cancer treatment. *Oncotarget*, 2021, vol. 12, no. 14, pp. 1406–1426. https://doi.org/10.18632/oncotarget.28010

17. González-Andrade M., Figueroa M., Rodríguez-Sotres R., Mata R., Sosa-Peinado A. An alternative assay to discover potential calmodulin inhibitors using a human fluorophore-labeled CaM protein. *Analytical Biochemistry*, 2009, vol. 387, no. 1, pp. 64–70. https://doi.org/10.1016/j.ab.2009.01.002

18. Khan S. Z., Longland C. L., Michelangeli F. The effects of phenothiazines and other calmodulin antagonists on the sarcoplasmic and endoplasmic reticulum Ca^{2+} pumps. *Biochemical Pharmacology*, 2000, vol. 60, no. 12, pp. 1797–1806. https://doi.org/10.1016/s0006-2952(00)00505-0

19. Choi S.-Y., Kim Y.-H., Lee Y.-K., Kim K.-T. Chlorpromazine inhibits store-operated calcium entry and subsequent noradrenaline secretion in PC12 cells. *British Journal of Pharmacology*, 2001, vol. 132, no. 2, pp. 411–418. https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703840

20. Krutetskaya Z. I., Milenina L. S., Antonov V. G., Nozdrachev A. D. Neuroleptic Chlorpromazine Modulates Ca^{2+} Responses in Macrophages. *Doklady Biochemistry and Biophysics*, 2020, vol. 490, no. 1, pp. 25–28. https://doi.org/10.1134/S160767292001010x

21. Milenina L. S., Krutetskaya Z. I., Antonov V. G., Krutetskaya N. I. Sigma-1 Receptor Ligands Chlorpromazine and Trifluoperazine Attenuate Ca^{2+} Responses in Rat Peritoneal Macrophages. *Cell and Tissue Biology*, 2022, vol. 16, no. 3, pp. 233–244. https://doi.org/10.1134/S1990519x22030075

22. Creamer T. P. Calcineurin. *Cell Communication and Signaling*, 2020, vol. 18, no 1, art. 137. https://doi.org/10.1186/s12964-020-00636-4

23. Chen L., Song M., Yao C. Calcineurin in development and disease. *Genes and Diseases*, 2021, vol. 9, no. 4, pp. 915–927. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.03.002

24. Gao L., Dong J., Zhang N., Le Z., Ren W., Li S., Li F., Song J., Wang Q., Dou Z., Park S. Y., Zhi K. Cyclosporine A Suppresses the Malignant Progression of Oral Squamous Cell Carcinoma *in vitro*. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 19, no. 2, pp. 248–255. https://doi.org/10.2174/1871520618666181029170605

25. Flores C., Fouquet G., Moura I. C., Maciel T. T., Hermine O. Lessons to Learn From Low-Dose Cyclosporin-A: A New Approach for Unexpected Clinical Applications. *Frontiers in Immunology*, 2019, vol. 10, art. 588. https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00588

26. Siddiqui S. S., Hodeify R., Mathew S., Alsawaf S., Alghfeli A., Matar R. [et al.]. Differential dose-response effect of cyclosporine A in regulating apoptosis and autophagy markers in MCF-7 cells. *Inflammopharmacology*, 2023, vol. 31, no. 4, pp. 2049–2060. https://doi.org/10.1007/s10787-023-01247-4

27. Yu X., Dai C., Zhao X, Huang Q., He X., Zhang R., Lin Z., Shen Y. Ruthenium red attenuates acute pancreatitis by inhibiting MCU and improving mitochondrial function. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2022, vol. 635, pp. 236–243. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.10.044

28. Jara-Oseguera A. Ruthenium red: Blocker or antagonist of TRPV channels? *Cell Calcium*, 2024, vol. 119, art. 102874. https://doi.org/10.1016/j.ceca.2024.102874

29. Pumroy R. A., De Jesús-Pérez J. J., Protopopova A. D., Rocereta J. A., Fluck E. C., Fricke T., Lee B. H., Rohacs T., Leffler A., Moiseenkova-Bell V. Molecular details of ruthenium red pore block in TRPV channels. *EMBO Reports*, 2024, vol. 25, no. 2, pp. 506–523. https://doi.org/10.1038/s44319-023-00050-0

30. Singh P., Sharma B. Reversal in Cognition Impairments, Cholinergic Dysfunction, and Cerebral Oxidative Stress Through the Modulation of Ryanodine Receptors (RyRs) and Cysteinyl Leukotriene-1 (CysLT1) Receptors. *Current Neurovascular Research*, 2016, vol. 13, no. 1, pp. 10–21. https://doi.org/10.2174/1567202612666151026105610

31. Saura J. Microglial cells in astroglial cultures: a cautionary note. *Journal of Neuroinflammation*, 2007, vol. 4, art. 26. https://doi.org/10.1186/1742-2094-4-26

Информация об авторах

Терпинская Татьяна Ильинична – канд. биол. наук, доцент, вед. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: terpinskayat@mail.ru

Маркевич Карина Викторовна – мл. науч. сотрудник, аспирант. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: karinamorozova_karina@mail.ru

Полукошко Елена Федоровна – ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, г. Минск, Республика Беларусь). E-mail: efpoluko@list.ru

Information about the authors

Tatyana I. Terpinskaya – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Leading Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: terpinskayat@mail.ru

Karina V. Markevich – Junior Researcher, Postgraduate Student. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: karinamorozova_karina@mail.ru

Elena F. Polukoshko – Senior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: efpoluko@list.ru