

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи

(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

АЛКАЛИЗАЦИЯ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ: ЕСТЬ ЛИ ПЕРСПЕКТИВЫ В КАЧЕСТВЕ МИШЕНИ ТЕРАПИИ?*

А.А. Богданов, Ан.А. Богданов, В.М. Моисеенко

ALKALINIZATION OF THE TUMOR MICROENVIRONMENT: ARE THERE PROSPECTS AS A THERAPEUTIC OBJECTIVE?

А.А. Богданов

Кандидат физико-математических наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», 197758, Санкт-Петербург, посёлок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.

Ан.А. Богданов

Младший научный сотрудник.
ORCID: 0000-0002-0824-6633.

В.М. Моисеенко

Член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

А.А. Bogdanov

PhD, Deputy director for science, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Centre of Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia, 197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya st., 68A.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.

Ан.А. Bogdanov

Junior researcher.
ORCID: 0000-0002-0824-6633.

V.M. Moiseyenko

Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor; DSc, PhD, MD, Director, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Centre of Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia.
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

Ацидоз опухоли является одним из признаков рака. Использование гликолиза в качестве основного источника продукции АТФ из-за метаболического перепрограммирования злокачественных клеток делает их внутриклеточный pH щелочным, а внеклеточный – кислым. Метаболическое перепрограммирование и закисление опухолевого микроокружения являются частью общей защиты, которая позволяет злокачественным клеткам выживать, пролиферировать, распространяться и становиться устойчивыми к терапии. Повышенная кислотность опухоли также может быть связана с неблагоприятным прогнозом для онкологических больных, и клиницисты должны учитывать это при диагностике и определении оптимального лечения. С другой стороны, инверсия градиента

* Работа выполнена в рамках государственного задания Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга для ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

pH в опухолях может быть их слабым местом, что позволит разработать новые многообещающие методы терапии. Фармакологическое ингибирование путей регуляции pH, или буферная алкализация опухоли представляются перспективными вариантами лечения рака. Алкализующая терапия не противоречит стандартным методам лечения и уже сегодня может применяться в комплексе с ними для повышения эффективности. В настоящей работе мы попытались обобщить базовые знания о повышенной кислотности опухоли и связанных с ней возможных опциях терапии рака.

Ключевые слова: *повышенная кислотность опухоли, регуляция pH опухоли, алкализация, вариант лечения.*

Tumor acidity is one of the hallmarks of cancer. The use of glycolysis as the main source of ATP production due to the metabolic reprogramming of cancer cells makes their intracellular pH alkaline and extracellular pH acidic. This metabolic reprogramming and acidification are part of the general defenses that allow malignant cells to survive, multiply, spread, and become resistant to therapies. Tumor acidity may also be associated with a poor prognosis for cancer patients, and clinicians should consider this when diagnosing and determining optimal treatment. On the other hand, the inversion of the pH gradient in tumors could be a weakness, which will allow the development of new promising therapies. Pharmacological inhibition of pH regulation pathways and alkalization of the tumor appear to be prospective therapeutic options for cancer treatment. Alkalization therapy does not contradict standard treatment methods and can be used in combination to increase effectiveness. Here, we have tried to summarize the basic knowledge about tumor acidity and related potential cancer treatment options.

Key words: *tumor acidity, tumor pH regulation, alkalization, treatment option.*

Введение

Кислотное микроокружение опухоли (ТМЕ) является одним из характерных свойств рака [1–3]. Повышенная кислотность ТМЕ связана с гипоксией, однако даже в условиях нормальной оксигенации около 80% всех злокачественных новообразований используют аэробный гликолиз для синтеза АТФ (эффект Варбурга [4]), который является неотъемлемой частью метаболического перепрограммирования опухоли [1, 3]. В результате гликолиза внутри клеток образуются высокие концентрации молочной кислоты (лактата и протонов (H⁺)), внутриклеточный pH (pHi) растет. Отметим, что глутаминолиз является дополнительным источником лактата и H⁺ в опухолевых клетках [5–7]. Лактат может способствовать поглощению и метаболизму глутамин в условиях оксигенации [8]. Однако даже в присутствии кислорода практически вся глюкоза конвертируется в лактат, в то время, как глутамин не используется полностью, но при этом ферментируется в лактат или пируват гораздо быстрее чем глюкоза. Кроме того, повышенный приток глутамин может усиливать аэробный гликолиз, делая его оптимальным с точки зрения пролиферации опухоли [6, 9].

Опухолевые клетки используют несколько способов регуляции pHi [10] чтобы избежать кислотного стресса, приводящего к апоптозу [11]. В первую очередь, происходит активация и экспрессия переносчиков H⁺ и лактата (транспортёров монокарбоксилата (MCT)), протонных помп (H⁺/K⁺-АТФазы). Выброс лактата и H⁺ во внеклеточное пространство приводит к закислению ТМЕ – внеклеточный pH (pHe) падает, в то время как pHi растет и становится щелочным. Данное явление получило название обратного градиента pH: pHi > pHe [10, 12, 13]. Значения pHi и pHe злокачественных клеток варьируются в пределах 7,1–7,8 и 6,4–7,1, в то время как для нормальных тканей эти

значения составляют около 7,2 и 7,4 (pHi < pHe) соответственно [5, 14]. В регуляции pHi также играет роль снижение выработки CO₂ за счет уменьшения активности цикла трикарбоновых кислот (ТКА) и окислительного фосфорилирования (ОХФОС) [1, 15]. Карбоангидразы (СА) дополнительно поддерживают регуляцию pHi злокачественных клеток, катализируя обратимую гидратацию CO₂ до гидрокарбонат-иона (HCO₃⁻) и H⁺ [16]. Кроме того, в регуляции pHi участвуют мембранные обменники HCO₃⁻/Cl⁻ (AE2), Na⁺/H⁺ (NHE1) и Na⁺/HCO₃⁻ - котранспортеры (NBCn1) [17].

Согласно современным представлениям, кислотно-щелочное состояние опухоли, измененное по отношению к нормальной ткани, способствует пролиферации, предотвращению апоптоза, инвазии, метастатическому потенциалу, агрессивности, уклонению от иммунного ответа и резистентности к различным видам терапии [3, 18–20]. Например, клетки меланомы, подвергшиеся ацидозу, характеризуются высоким инвазивным потенциалом, высокой устойчивостью к апоптозу и лекарственной терапии, фиксированным независимым ростом и фенотипом эпителиально-мезенхимального перехода [21]. При ограничении факторов роста щелочной pHi способствует выживанию раковых клеток [22]. Кислотное ТМЕ улучшает активность регуляторных Т-клеток и ингибирует эффекторные Т-клетки [23]. Существует мнение, что кислотное ТМЕ может служить инкубатором, который подавляет избыточную пролиферацию и культивирует клетки с ограниченной скоростью роста, но с сильным пролиферативным потенциалом [24]. Кислотная адаптация модельных опухолевых клеток приводит к реакции в экспрессии генов, которая коррелирует с профилями экспрессии генов злокачественных опухолей у человека и прогнозом по выживаемости. Кислотное ТМЕ индуцирует

ограничивающий рост генотип, который, вероятно, сдерживает рост раковых клеток до тех пор, пока они не выйдут из ацидоза – например, во время инвазии [25]. Таким образом, клиницисты должны учитывать кислотность опухоли при диагностике и определении оптимального лечения, т.к. она связана с неблагоприятным прогнозом для онкологических больных.

С другой стороны, инверсия градиента pH в опухолях может быть значимой мишенью, которая позволит разработать новые многообещающие методы лечения. Например, можно создать кислотный стресс внутри раковых клеток, ингибируя системы высвобождения протонов или используя препараты, которые снижают митохондриальную активность для увеличения выработки лактата [3, 15, 26]. Кислотность TME может быть использована для лекарственной доставки цитотоксических агентов и/или носителей, которые проявляют большую активность и/или изменяют физико-химические свойства в таких условиях [27–29]. Поскольку кислотное TME ассоциировано с метаболическим перепрограммированием и дает преимущества опухоли, очень привлекательными кажутся идеи об изменении (нейтрализации или алкализации) pH путем сочетания щелочной диеты и пероральной гидрокарбонатной терапии [30, 31] или путем непосредственной изолированной перфузией опухоли раствором гидрокарбоната натрия [32, 33].

В настоящей работе мы рассмотрим предпосылки, определяющие целесообразность использования измененного кислотно-основного состояния опухоли для создания pH-чувствительных средств терапевтического воздействия и перспективность непосредственного терапевтического изменения pH опухоли.

Измененное кислотно-основное состояние опухоли и создание pH-чувствительных лекарственных средств

Повышенная кислотность TME может приводить к химиорезистентности из-за происходящих в таких условиях физико-химических изменений в структуре и заряде используемых препаратов. Слабоосновные химиотерапевтические агенты, такие как винкристин, митоксантрон, доксорубин, винбластин и паклитаксел, могут иметь существенно сниженную способность к клеточному поглощению из-за нейтрализации или протонирования («захват ионов») [34]. Следовательно, цитотоксические эффекты этих препаратов могут быть редуцированы, что приведет к появлению устойчивого фенотипа опухоли. С другой стороны, инверсия градиента pH может увеличивать внутриклеточную концентрацию некоторых слабокислотных препаратов, включая циклофосфамид и хлорамбуцил [35–38]. Таким образом, зная информацию о кислотности злокачественного новообразования и кислотно-основных свойствах химиотерапевтических препаратов, клиницисты

потенциально могут назначать максимально эффективные «умные» схемы химиотерапии.

Развитие нанотехнологий стало опорой для разработки pH-чувствительных противоопухолевых препаратов на основе наноматериалов. Наноматериалы, чувствительные к pH, подразделяются на органические (липосомы, полимерные мицеллы, полимерные капсулы, наногели, дендримеры и т.д.), неорганические (углеродные, кремниевые наночастицы, наночастицы металлов и т.д.) и композитные (металлоорганические каркасы, металлофенольные сетки и т.д.) [39–41]. Например, недавно было доказано, что несколько типов конъюгатов pH-чувствительных наночастиц с паклитакселом, доксорубицином или другими агентами увеличивают их внутриклеточную доставку и потенцируют противоопухолевые эффекты в различных экспериментальных клеточных линиях [42]. Многие публикации описывают многообещающие разработки в области получения успешных pH-чувствительных наносистем. Тем не менее, эти успехи остаются пока только на экспериментальной доклинической стадии и существует большое количество проблем, которые необходимо решить (например, биосовместимость некоторых pH-чувствительных биоматериалов, масштабирование производства, специфичность и стабильность), прежде чем эти системы смогут достичь уровня клинических испытаний [41].

Отдельное внимание следует обратить на терапию с использованием моноклональных антител и их разработку. Вероятно, слабокислые условия являются оптимальными для большинства моноклональных антител [43], т.е. кислотное TME может лишь незначительно влиять на ухудшение их терапевтических свойств. С другой стороны, поскольку высокое структурное и физико-химическое сродство моноклональных антител к своим мишеням является условием достижения терапевтического эффекта, нельзя исключать возможности изменения в свойствах и структуре моноклональных антител в таких условиях [19], что приведет к ослаблению или полному прекращению их действия. Например, за счет того, что остатки гистидина во взаимодействующих сайтах могут усиливать pH-опосредованную диссоциацию из-за протонирования в кислых условиях, способствуя электростатическому отталкиванию между жесткими доменами при белок-белковом взаимодействии [44]. Поэтому противоопухолевые антитела необходимо подвергать скринингу на предмет активности при низком pH, а инженерия антител не должна ограничиваться поиском молекул с активностью в широком диапазоне pH [45]. Например, несмотря на pH-независимую аффинность ипилимумаба к цитотоксическому T-лимфоцит-ассоциированному белку 4 (CTLA-4), был разработан аналог ипилимумаба с 50-кратно большей аффинностью к CTLA-4 при pH 6,0 по сравнению с pH 7,4 [46]. В другой работе

было получено биспецифическое антитело против ассоциированной с раково-эмбриональным антигеном молекулой адгезии (СЕАСАМ), которое рН-зависимо связывается с СЕАСАМ5 и рН-независимо с СЕАСАМ6 [47]. Для разработки антител следует прицельно рассматривать мишени, активируемые и значимые для выживания опухоли в условиях кислотного сдвига. Например, в кислотном ТМЕ активируется V-доменный Ig-супрессор активации Т-клеток (VISTA), который экспрессируется инфильтрирующими опухоль миелоидными супрессорными клетками, что приводит к подавлению активности эффекторных Т-клеток [48]. Было показано, что комбинированная терапия мышей с перевивной опухолью моноклональными антителами против VISTA и против лиганда рецептора программируемой клеточной гибели (PD-L1) дало существенное преимущество в выживаемости по сравнению с отдельным применением антител [49].

Таким образом, очевидно, что ацидоз опухоли является перспективным свойством для создания новых схем и средств рН-чувствительной терапии. Однако возможность рутинного определения рН опухоли в клинике остается открытым вопросом. Среди используемых на сегодняшний день методов наиболее перспективным представляется магнитно-резонансная томография (МРТ), особенно МРТ с переносом насыщения химического обмена (CEST), обладающая хорошей чувствительностью *in vivo* для оценки опухолевого ацидоза и изменения рН после терапевтического лечения, с высоким пространственным разрешением для определения неоднородности внеклеточного закисления. Например, CEST МРТ успешно использовали для картирования рН опухоли на модели рака печени кролика [50] и определения метастатического потенциала рака молочной железы у мышей [51]. CEST МРТ показал хорошие результаты для измерения рН у больных раком яичников [52]; недавно было показано, что CEST МРТ позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные опухоли печени у пациентов [53]. Тем не менее, рутинное измерение рН опухолей в клинике пока затруднительно. В дополнение к прямым измерениям, кислотность опухоли, вероятно, можно оценивать и косвенно, определяя концентрацию гидрокарбоната [54] и лактата в крови [55], а также измеряя рН мочи [56]. Однако каждая клиническая ситуация требует индивидуального подхода.

Терапевтическое воздействие на кислотно-основное состояние опухоли

Ацидоз опухоли, возникающий по причине метаболического перепрограммирования, и обратный градиент рН являются неотъемлемой частью развития и защиты злокачественного новообразования. Изменение рН опухоли может быть перспективной опцией терапии рака влияющей на агрессивность опухоли и/или терапевтический ответ и поиск способов для

проведения такого изменения является актуальной задачей.

Во-первых, возможно ли уменьшить выработку лактата и H^+ при гликолизе за счет ограничения глюкозы? Известно, что гипергликемия связана со снижением выживаемости при некоторых типах рака [57–60] (например, при раке поджелудочной железы [61–63] или колоректальном раке [64–66]), хотя эти наблюдения и противоречивы. В экспериментах на опухолевых клеточных культурах рака молочной железы было показано, что ограничение потребления глюкозы может подавлять эффект Варбурга и снижать выработку лактата [67]. Однако следует учитывать, что возможно использование гликогенолиза, синтеза гликогена и глюконеогенеза для компенсации глюкозного голодания [68–70]. Было разработано множество методов лечения, воздействующих на метаболизм глюкозы (например, воздействующие на транспортеры глюкозы, гликогенфосфорилазу, гликогенсинтазакиназу β , гексокиназу 2, глюкозо-6-фосфатизомеразу и т. д.), но они пока еще не показали успеха в клинических испытаниях [70]. Кроме того, гликолиз является основным метаболическим путем нейтрофилов, макрофагов M1, дендритных клеток, наивных Т-клеток, эффекторных Т-клеток и т. д. [71]. Например, дефицит глюкозы в ТМЕ ограничивает гликолиз опухоль инфильтрирующих Т-лимфоцитов, что подавляет их функции [72]. Дефицит питательных веществ в ТМЕ, особенно глюкозы, ухудшает метаболизм натуральных киллеров и их противоопухолевую активность [73]. Важно отметить, что уровень глюкозы у человека потенциально может быть снижен до очень низкого уровня без причинения ему вреда [74], при этом кетоновые тела могут быть использованы для производства энергии с пользой для организма [75, 76]. Например, кетогенная диета улучшает функцию Т-клеток [77, 78] и, возможно, создает неблагоприятную метаболическую среду для раковых клеток [79, 80]. Однако утилизация или образование кетоновых тел также может способствовать пролиферации и метастазированию [81–84]. Поэтому ограничение глюкозы или ее метаболизма для снижения продукции лактата может иметь совершенно неоднозначный эффект.

Более оптимальным способом снижения продукции лактата может быть ингибирование лактатдегидрогеназы А (LDHA). Такой подход обеспечивает одновременное ограничение синтеза лактата как за счет гликолиза, так и за счет глутаминолиза. Действительно, ингибирование LDHA *in vivo* перенаправляет пируват на поддержку OXPHOS [85, 86]. На сегодняшний день большое количество ингибиторов LDHA было исследовано доклинически, но, к сожалению, клиническое применение таких ингибиторов может быть ограничено из-за неселективной токсичности или сложных взаимодействий с другими клеточными компонентами. Оптимизация существующих

соединений и продолжение поиска и разработки новых ингибиторов LDHA должны быть разумными стратегиями для получения прямых противоопухолевых эффектов или, допустим, улучшения результатов иммунотерапии [55, 87, 88]. Например, известно, что кислотная среда стимулирует активность регуляторных Т-клеток (Treg) за счет вовлечения в их метаболизм молочной кислоты [89], абсорбция которой происходит через MCT1. При этом молочная кислота приводит у Treg к увеличению экспрессии рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-1). Таким образом, проводимая блокада PD-1 активирует Treg, делая терапию неэффективной [90], и проведенные доклинические исследования показали, что ингибирование LDHA может улучшить эффективность анти-PD-1 терапии [91].

Альтернативным способом регулирования кислотности опухоли может быть фармакологическое ингибирование митохондриальной активности [92] или белков, ответственных за регулирование pH, например, протонной помпы H⁺/K⁺-АТФазы [93], натрий-протонного антипортера 1 (NHE1) [94], CAIX [95]. Так, клинические испытания III фазы (NCT01069081) показали, что периодическое применение высоких доз ингибитора протонной помпы эзомепразола усиливает эффекты химиотерапии доцетакселом и цисплатином метастатического рака молочной железы, не вызывая дополнительной токсичности [96]. Ретроспективно было сделан вывод о том, что омепразол оказывает синергетический эффект с химиолучевой терапией и значительно снижает вероятность рецидива рака прямой кишки [97]. Отдельно следует отметить возможность ингибирования транспортеров лактата или путей его метаболизма. Согласно современным представлениям, опухоль является метаболически гетерогенной и имеет место обратный эффект Варбурга, когда субстраты из разных популяций злокачественных клеток и стромальных клеток могут делиться друг с другом и совместно использоваться. Например, оксигенированные опухолевые клетки могут поглощать лактат, произведенный гипоксическими злокачественными клетками или опухоль-ассоциированными фибробластами, для дополнительной подпитки OXPHOS. Напротив, гипоксические злокачественные клетки могут поглощать активные формы кислорода из окислительных раковых клеток, чтобы вызвать активацию индуцируемого гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α) и гликолиз [98–100]. Таким образом, транспорт лактата внутри опухолевой популяции и микроокружения участвует не только в изменении кислотности опухоли, но и в ее энергетическом балансе, и ингибирование транспортеров лактата приобретает значимую роль для его дестабилизации. Доклинические исследования продемонстрировали, что ингибирование митохондриального переносчика пирувата блокирует поглощения опухолевыми клетками лактата, одновременно

предотвращая окислительный метаболизм глюкозы, приводя к цитотоксическому эффекту [92]. Блокирование MCT1 (импорт лактата) с помощью специфического ингибитора MCT1 AZD3965 предотвращает потребление лактата, увеличивает его концентрацию в TME и оказывает антипролиферативное действие [101–103]. Ингибирование MCT4 (экспорт лактата) вызывает внутриклеточное накопление лактата, снижение pH, торможение роста опухоли *in vitro* и *in vivo* [103, 104]. Можно утверждать, что совместное использование ингибиторов MCT1/MCT4 или неспецифических ингибиторов MCT имеет хороший терапевтический потенциал [88, 103, 105, 106].

Еще одним способом воздействия на кислотность опухоли является ее алкализация (нейтрализация) с использованием буферных систем, таких как гидрокарбонат натрия. Доклинически было показано, что пероральное введение гидрокарбоната натрия и других буферных агентов повышает эффективность доксорубина и митоксантрона [34, 37], уменьшает инвазию и метастазирование различных экспериментальных (в том числе спонтанных) опухолей, но не влияет на рост первичных опухолей [107–112]. Нейтрализация кислотности опухоли также улучшала противоопухолевую эффективность моноклональных антител против CTLA-4 и PD-1 и эффект адоптивного трансфера Т-лимфоцитов в экспериментах с использованием моделей меланомы B16 и рака поджелудочной железы Panc02 [113]. В другом доклиническом исследовании с использованием модели меланомы B16 было показано, что пероральное применение гидрокарбоната натрия приводит к увеличению концентраций гидрокарбонат-иона в сыворотке крови и моче, повышает pH опухоли и приводит к увеличению эффективности анти-PD-1 терапии [114].

Тем не менее, первые клинические исследования перорального применения гидрокарбоната натрия при аденокарциноме поджелудочной железы (NCT01350583, NCT01198821, NCT01846429), направленные на повышение терапевтического ответа и снижение болевого синдрома, были неудачными из-за появления скверных вкусовых ощущений и расстройств желудочно-кишечного тракта, что приводило к плохому соблюдению режима приема препарата [115]. Однако недавнее клиническое исследование показало положительное влияние алкализации (щелочная диета, дополненная пероральным приемом гидрокарбоната натрия) в сочетании с химиотерапией на выживаемость пациентов с распространенным раком поджелудочной железы (UMIN 000035659). Медиана общей выживаемости у пациентов, pH мочи которых стал высоким (>7,0) после начала терапии, была значительно выше, чем у пациентов с низким pH мочи ($\leq 7,0$) (16,1 против 4,7 мес., $p < 0,05$) [31]. В другом исследовании (UMIN000043056) комбинация подщелачивающей терапии с внутривенным введением витамина С также была связана с благо-

приятными исходами у пациентов с мелкоклеточным раком легкого, получающих химиотерапию. Медиана общей выживаемости в группе вмешательства составила 44,2 месяца по сравнению с 17,7 месяца в контрольной группе [30]. Также описан клинический случай успешного применения алкализующей терапии для улучшения эффективности ниволумаба в четвертой линии терапии распространенной аденокарциномы пищевод-желудочного перехода [116].

Парентеральное введение буферных систем для нейтрализации кислотности опухоли, например, локальные перфузии или инфузии, также имеет большой терапевтический потенциал. Например, у мышей с трижды негативным раком молочной железы субтерапевтические дозы доксорубина в комбинации с парентеральным введением липосом, нагруженных гидрокарбонатом натрия, приводили к модуляции pH опухоли, увеличению внутриклеточного накопления доксорубина и к существенно лучшему терапевтическому эффекту по сравнению с применением препарата в отдельности [117]. В доклиническом исследовании было показано, что внутрибрюшинная перфузия 1% раствором бикарбоната натрия значительно увеличивает общую выживаемость у мышей с асцитической формой аденокарциномы Эрлиха по сравнению с 0,9% раствором натрия хлорида (медиана выживаемости 24 дня против 17 дней, $p < 0,05$) [33]. В другом исследовании у крыс проводили изолированную перфузию конечности с перевитой лимфосаркомой Плисса 4% раствором гидрокарбоната натрия. Медиана выживаемости в группе перфузии составила 17 дней, в то время как в контрольной группе – 13 дней [32]. В клиническом исследовании ChiCTR-IOR-14005319 исследовали эффективность трансартериальной химиоэмболизации в комбинации с введением 5% раствора гидрокарбоната натрия у пациентов с крупноочаговым гепатоцеллюлярным раком. В случае комбинации частота объективного ответа составила 100% по сравнению с 44,4% для обычной трансартериальной химиоэмболизации в нерандомизированной когорте и 63,6% в рандомизированном исследовании [118].

Механизмы противоопухолевого действия алкализующей терапии пока остаются неясными. В то время как улучшенный химиотерапевтический эффект можно объяснить механизмом «захвата ионов» [35, 36], противоопухолевый, антиметастатический и усиливающий иммунотерапию эффекты буферной терапии могут быть гораздо более сложными, хотя их механизмы до конца еще не ясны – перечисленные эффекты до сих пор исследовались преимущественно как явление. Например, алкализация ТМЕ может изменить оптимальные условия для ферментов, участвующих в инвазии опухоли, таких как катепсины и матриксные металлопротеазы [119]. Нейтрализация кислотности в ТМЕ может привести к снижению экспрессии PD-L1, которая увеличивается

при низком pH через чувствительные к протонам рецепторы, связанные с G-белком [120]. Нейтрализация молочной кислоты гидрокарбонатом натрия реактивирует метаболически измененные (в кислой среде) T-клетки, позволяя использовать внеклеточный лактат в качестве дополнительного источника для производства ими энергии [121]. В недавней работе группы исследователей, показавших ранее эффективность трансартериальной химиоэмболизации в комбинации с раствором гидрокарбоната натрия в терапии гепатоцеллюлярного рака, было сделано предположение о том, гидрокарбонат-ион, влияя на pH, может вызвать каскад молекулярных событий, ведущих к гибели опухолевых клеток. В частности, были получены данные в пользу того, что защелачивание pH бикарбонатом натрия уменьшает градиент pH, мембранный потенциал и протон-движущую силу на внутренней мембране митохондрий, а нарушение OXPHOS из-за коллапса протон-движущей силы приводит к значительному увеличению аденозинмонофосфата (АМФ), что активирует опосредованную АМФ-активируемой протеинкиназой аутофагию. Вместе с тем процесс аутофагии в конечном итоге блокируется повышенным pH, снижением OXPHOS и ингибированием лизосомального протонного насоса в щелочных условиях. Гидрокарбонат натрия также индуцирует устойчивую митохондриальную проницаемость и повреждает митохондрии [122]. Безусловно, необходимы дополнительные исследования механизмов эффективности противоопухолевого действия гидрокарбоната натрия и других буферных растворов. Важно, что ощелачивающая (буферная) терапия не противоречит стандартным методам лечения, но может использоваться в комбинации с ними для повышения эффективности [56].

Заключение

Повышенная кислотность опухоли и обратный градиент pH, возникающие вследствие метаболического перепрограммирования и являющиеся его частью, являются неотъемлемой частью «комфортных» условий существования и развития злокачественных новообразований. С другой стороны, ацидоз опухоли может быть ее слабым местом – мишенью для разработки pH-чувствительных способов терапии, или непосредственной целью терапевтического воздействия – например, за счет фармакологического воздействия на механизмы регуляции pH или алкализации буферными агентами, такими, как гидрокарбонат натрия. В свою очередь, ощелачивающая терапия, механизм действия которой достоверно еще не доказан, доступна уже сейчас и имеет положительные результаты применения в клинике. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования в данной области, которые должны привести к значимым результатам в терапии рака.

Список сокращений:

АЕ2 – анионный обменник 2, от англ. anion exchanger;
 СА – карбоангидраза, от англ. carbonic anhydrase;
 СЕАСАМ – ассоциированная с раково-эмбриональным антигеном молекула адгезии, от англ. carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule;
 СЕСТ – перенос насыщения химического обмена, от англ. chemical exchange saturation transfer;
 СТЛА-4 – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4, от англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4;
 HIF-1 α – индуцируемый гипоксией фактор 1 α , от англ. hypoxia-inducible factor;
 LDHA – лактатдегидрогеназа А, от англ. lactate dehydrogenase A;
 МСТ – транспортер монокарбоксилата, от англ. monocarboxylate transporter;
 NHE1 – натрий-протонный антипортер 1, от англ. sodium-hydrogen antiporter;
 ОХРНОС – окислительное фосфорилирование, от англ. oxidative phosphorylation;
 PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели 1, от англ. programmed cell death protein 1;
 PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1, от англ. programmed death-ligand 1;
 рНе – внеклеточный рН, от англ. extracellular;
 рHi – внутриклеточный рН, от англ. intracellular;
 ТСА – трикарбоновая кислота, от англ. tricarboxylic acid;
 ТМЕ – микроокружение опухоли, от англ. tumor microenvironment;
 Treg – регуляторный Т-лимфоциты, от англ. regulatory;
 VISTA – V-доменный Ig-супрессор активации Т-клеток, от англ. V-domain Ig suppressor of T cell activation;
 АМФ – аденозинмонофосфат;
 АТФ – аденозинтрифосфат;
 АТФ – аденозинтрифосфорная кислота;
 МРТ – магнитно-резонансная томография.

Список литературы

1. Corbet C., Feron O. Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat // *Nat Rev Cancer*. – 2017. – Т. 17, № 10. – С. 577–593.
2. Koltai T. The Ph paradigm in cancer // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2020. – Т. 74, № 1. – С. 14–19.
3. Persi E., Duran-Frigola M., Damaghi M., Roush W.R., Aloy P., Cleveland J.L., Gillies R.J., Ruppin E. Systems analysis of intracellular pH vulnerabilities for cancer therapy // *Nature Communications*. – 2018. – Т. 9, № 1. – С. 2997.
4. Warburg O. On the Origin of Cancer Cells // *Science*. – 1956. – Т. 123, № 3191. – С. 309–314.
5. Webb B.A., Chimenti M., Jacobson M.P., Barber D.L. Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression // *Nature Reviews Cancer*. – 2011. – Т. 11, № 9. – С. 671–677.
6. Damiani C., Colombo R., Gaglio D., Mastroianni F., Pescini D., Westerboff H.V., Mauri G., Vanoni M., Alberghina L. A metabolic core model elucidates how enhanced utilization of glucose and glutamine, with enhanced glutamine-dependent lactate production, promotes cancer cell growth: The WarburQ effect // *PLoS Comput Biol*. – 2017. – Т. 13, № 9. – С. e1005758.
7. Zhu L., Zhu X., Wu Y. Effects of Glucose Metabolism, Lipid Metabolism, and Glutamine Metabolism on Tumor Microenvironment and Clinical Implications // *Biomolecules*. – 2022. – Т. 12, № 4.
8. Pérez-Escuredo J., Dadbich R.K., Dhup S., Cacace A., Van Héé V.F., De Saedeleer C.J., Sboarina M., Rodriguez F., Fontenille M.J., Brisson L., Porporato P.E., Sonveaux P. Lactate promotes glutamine uptake and metabolism in oxidative cancer cells // *Cell Cycle*. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 72–83.
9. Yoo H.C., Yu Y.C., Sung Y., Han J.M. Glutamine reliance in cell metabolism // *Exp Mol Med*. – 2020. – Т. 52, № 9. – С. 1496–1516.
10. Koltai T. Cancer: fundamentals behind pH targeting and the double-edged approach // *Onco Targets Ther*. – 2016. – Т. 9. – С. 6343–6360.
11. Lagadic-Gossman D., Huc L., Lecureur V. Alterations of intracellular pH homeostasis in apoptosis: origins and roles // *Cell Death & Differentiation*. – 2004. – Т. 11, № 9. – С. 953–961.
12. Spugnini E.P., Sonveaux P., Stock C., Perez-Sayans M., De Milito A., Avnet S., Garcia A.G., Harguindey S., Fais S. Proton channels and exchangers in cancer // *Biochim Biophys Acta*. – 2015. – Т. 1848, № 10 Pt B. – С. 2715–26.
13. Damaghi M., Wojtkowiak J.W., Gillies R.J. pH sensing and regulation in cancer // *Front Physiol*. – 2013. – Т. 4. – С. 370.
14. Ward C., Meehan J., Gray M.E., Murray A.F., Argyle D.J., Kunkler I.H., Langdon S.P. The impact of tumour pH on cancer progression: strategies for clinical intervention // *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 71–100.
15. Koltai T. Triple-edged therapy targeting intracellular alkalosis and extracellular acidosis in cancer // *Semin Cancer Biol*. – 2017. – Т. 43. – С. 139–146.

16. Becker H.M., Deitmer J.W. Transport Metabolons and Acid/Base Balance in Tumor Cells // *Cancers* (Basel). – 2020. – Т. 12, № 4.
17. Gorbatenko A., Olesen C.W., Boedtkjer E., Pedersen S.F. Regulation and roles of bicarbonate transporters in cancer // *Front Physiol.* – 2014. – Т. 5. – С. 130.
18. Zheng T., Jäättelä M., Liu B. pH gradient reversal fuels cancer progression // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2020. – Т. 125. – С. 105796.
19. Huber V., Camisaschi C., Berzi A., Ferro S., Lugini L., Triulzi T., Tuccitto A., Tagliabue E., Castelli C., Rivoltini L. Cancer acidity: An ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation // *Semin Cancer Biol.* – 2017. – Т. 43. – С. 74–89.
20. Omran Z., Scaife P., Stewart S., Rauch C. Physical and biological characteristics of multi drug resistance (MDR): An integral approach considering pH and drug resistance in cancer // *Seminars in Cancer Biology.* – 2017. – Т. 43. – С. 42–48.
21. Andreucci E., Peppicelli S., Ruzzolini J., Bianchini F., Biagioni A., Papucci L., Magnelli L., Mazzanti B., Stecca B., Calorini L. The acidic tumor microenvironment drives a stem-like phenotype in melanoma cells // *J Mol Med (Berl).* – 2020. – Т. 98, № 10. – С. 1431–1446.
22. Kazyken D., Lentz S.I., Fingar D.C. Alkaline intracellular pH (pHi) activates AMPK-mTORC2 signaling to promote cell survival during growth factor limitation // *J Biol Chem.* – 2021. – Т. 297, № 4. – С. 101100.
23. Wang J.X., Choi S.Y.C., Niu X., Kang N., Xue H., Killam J., Wang Y. Lactic Acid and an Acidic Tumor Microenvironment suppress Anticancer Immunity // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Т. 21, № 21.
24. Peppicelli S., Andreucci E., Ruzzolini J., Laurenzana A., Margheri F., Fibbi G., Del Rosso M., Bianchini F., Calorini L. The acidic microenvironment as a possible niche of dormant tumor cells // *Cell Mol Life Sci.* – 2017. – Т. 74, № 15. – С. 2761–2771.
25. Yao J., Czaplinska D., Ialchina R., Schnipper J., Liu B., Sandelin A., Pedersen S.F. Cancer Cell Acid Adaptation Gene Expression Response Is Correlated to Tumor-Specific Tissue Expression Profiles and Patient Survival // *Cancers* (Basel). – 2020. – Т. 12, № 8.
26. Harguindey S., Stanciu D., Devesa J., Alfarouk K., Cardone R.A., Polo Orozco J.D., Devesa P., Rauch C., Orive G., Anitua E., Roger S., Reshkin S.J. Cellular acidification as a new approach to cancer treatment and to the understanding and therapeutics of neurodegenerative diseases // *Semin Cancer Biol.* – 2017. – Т. 43. – С. 157–179.
27. Du J.Z., Li H.J., Wang J. Tumor-Acidity-Cleavable Maleic Acid Amide (TACMAA): A Powerful Tool for Designing Smart Nanoparticles To Overcome Delivery Barriers in Cancer Nanomedicine // *Acc Chem Res.* – 2018. – Т. 51, № 11. – С. 2848–2856.
28. Gong Z., Liu X., Zhou B., Wang G., Guan X., Xu Y., Zhang J., Hong Z., Cao J., Sun X., Gao Z., Lu H., Pan X., Bai J. Tumor acidic microenvironment-induced drug release of RGD peptide nanoparticles for cellular uptake and cancer therapy // *Colloids Surf B Biointerfaces.* – 2021. – Т. 202. – С. 111673.
29. Peng S., Xiao F., Chen M., Gao H. Tumor-Microenvironment-Responsive Nanomedicine for Enhanced Cancer Immunotherapy // *Adv Sci (Weinh).* – 2022. – Т. 9, № 1. – С. e2103836.
30. Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H. Improved Chemotherapy Outcomes of Patients With Small-cell Lung Cancer Treated With Combined Alkalinization Therapy and Intravenous Vitamin C // *Cancer diagnosis & prognosis.* – 2021. – Т. 1, № 3. – С. 157–163.
31. Hamaguchi R.E.O., Narui R., Wada H. Effects of Alkalinization Therapy on Chemotherapy Outcomes in Metastatic or Recurrent Pancreatic Cancer // *Anticancer Research.* – 2020. – Т. 40, № 2. – С. 873.
32. Bogdanov A.A., Egorenkov V.V., Volkov N.M., Moiseenko F.V., Molchanov M.S., Verlov N.A., Gulina L.S., Moiseyenko V.M. Antitumor efficacy of an isolated hind leg perfusion with a pH-increased solution in the Pliss' lymphosarcoma graft rat model // *Almanac of Clinical Medicine.* – 2021. – Т. 49, № 8. – С. 541–549.
33. Bogdanov A.A., Verlov N.A., Knyazev N.A., Klimentov V.V., Bogdanov A.A., Moiseyenko V.M. 46P Intraperitoneal perfusion with sodium bicarbonate solution can significantly increase the lifespan of mice with Ehrlich ascites carcinoma // *Annals of Oncology.* – 2021. – Т. 32. – С. S374–S375.
34. Maboney B.P., Ragbunand N., Baggett B., Gillies R.J. Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. I. Acid pH affects the distribution of chemotherapeutic agents in vitro // *Biochem Pharmacol.* – 2003. – Т. 66, № 7. – С. 1207–18.
35. Gerweck L.E., Vijayappa S., Kozin S. Tumor pH controls the in vivo efficacy of weak acid and base chemotherapeutics // *Mol Cancer Ther.* – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 1275–9.
36. Trédan O., Galmarini C.M., Patel K., Tannock I.F. Drug resistance and the solid tumor microenvironment // *J Natl Cancer Inst.* – 2007. – Т. 99, № 19. – С. 1441–54.
37. Ragbunand N., Maboney B.P., Gillies R.J. Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. II. pH-dependent partition coefficients predict importance of ion trapping on pharmacokinetics of weakly basic chemotherapeutic agents // *Biochem Pharmacol.* – 2003. – Т. 66, № 7. – С. 1219–29.
38. Vukovic V., Tannock I.F. Influence of low pH on cytotoxicity of paclitaxel, mitoxantrone and topotecan // *Br J Cancer.* – 1997. – Т. 75, № 8. – С. 1167–72.

39. *Chu S, Shi X, Tian Y, Gao F.* pH-Responsive Polymer Nanomaterials for Tumor Therapy // *Frontiers in Oncology.* – 2022. – Т. 12.
40. *Li Z, Huang J, Wu J.* pH-Sensitive nanogels for drug delivery in cancer therapy // *Biomaterials Science.* – 2021. – Т. 9, № 3. – С. 574–589.
41. *AlSawaftab N.M., Awad N.S., Pitt W.G., Husseini G.A.* pH-Responsive Nanocarriers in Cancer Therapy // *Polymers.* – 2022. – Т. 14, № 5.
42. *Morararu S, Morarasu B.C., Gbiarasim R., Coroaba A., Tiron C., Iliescu R., Dimofte G.-M.* Targeted Cancer Therapy via pH-Functionalized Nanoparticles: A Scoping Review of Methods and Outcomes // *Gels.* – 2022. – Т. 8, № 4.
43. *Wang W., Singh S., Zeng D.L., King K., Nema S.* Antibody structure, instability, and formulation // *J Pharm Sci.* – 2007. – Т. 96, № 1. – С. 1–26.
44. *Watanabe H., Matsumaru H., Ooishi A., Feng Y., Odahara T., Suto K., Honda S.* Optimizing pH response of affinity between protein G and IgG Fc: how electrostatic modulations affect protein-protein interactions // *J Biol Chem.* – 2009. – Т. 284, № 18. – С. 12373–83.
45. *Klaus T, Deshmukh S.* pH-responsive antibodies for therapeutic applications // *Journal of Biomedical Science.* – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 11.
46. *Lee P.S., MacDonald K.G., Massi E., Chew P.V., Bee C., Perkins P., Chau B., Thudium K., Lohre J., Nandi P., Deyanova E.G., Barman I., Gudmundsson O., Dollinger G., Sproul T., Engelhardt J.J., Strop P., Rajpal A.* Improved therapeutic index of an acidic pH-selective antibody // *MAbs.* – 2022. – Т. 14, № 1. – С. 2024642.
47. *Bogen J.P., Hinz S.C., Grzeschik J., Ebenig A., Krab S., Zielonka S., Kolmar H.* Dual Function pH Responsive Bispecific Antibodies for Tumor Targeting and Antigen Depletion in Plasma // *Frontiers in Immunology.* – 2019. – Т. 10.
48. *Johnston R.J., Su L.J., Pinckney J., Critton D., Boyer E., Krishnakumar A., Corbett M., Rankin A.L., Dibella R., Campbell L., Martin G.H., Lemar H., Cayton T., Huang R.Y.C., Deng X., Nayeem A., Chen H., Ergel B., Rizzo J.M., Yamniuk A.P., Dutta S., Ngo J., Shorts A.O., Ramakrishnan R., Kozbich A., Holloway J., Fang H., Wang Y.-K., Yang Z., Thiam K., Rakestraw G., Rajpal A., Sheppard P., Quigley M., Bahjat K.S., Korman A.J.* VISTA is an acidic pH-selective ligand for PSGL-1 // *Nature.* – 2019. – Т. 574, № 7779. – С. 565–570.
49. *Liu J., Yuan Y., Chen W., Putra J., Suriawinata A.A., Schenk A.D., Miller H.E., Guleria I., Barth R.J., Huang Y.H., Wang L.* Immune-checkpoint proteins VISTA and PD-1 nonredundantly regulate murine T-cell responses // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2015. – Т. 112, № 21. – С. 6682–7.
50. *Coman D., Peters D.C., Walsh J.J., Savic L.J., Huber S., Sinusas A.J., Lin M., Chapiro J., Constable R.T., Rothman D.L., Duncan J.S., Hyder F.* Extracellular pH mapping of liver cancer on a clinical 3T MRI scanner // *Magn Reson Med.* – 2020. – Т. 83, № 5. – С. 1553–1564.
51. *Anemone A., Consolino L., Conti L., Irrera P., Hsu M.Y., Villano D., Dastrù W., Porporato P.E., Cavallo F., Longo D.L.* Tumour acidosis evaluated in vivo by MRI-CEST pH imaging reveals breast cancer metastatic potential // *British Journal of Cancer.* – 2021. – Т. 124, № 1. – С. 207–216.
52. *Jones K.M., Randtke E.A., Yoshimaru E.S., Howison C.M., Chalasani P., Klein R.R., Chambers S.K., Kuo P.H., Pagel M.D.* Clinical Translation of Tumor Acidosis Measurements with AcidoCEST MRI // *Mol Imaging Biol.* – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 617–625.
53. *Tang Y., Xiao G., Shen Z., Zhuang C., Xie Y., Zhang X., Yang Z., Guan J., Shen Y., Chen Y., Lai L., Chen Y., Chen S., Dai Z., Wang R., Wu R.* Noninvasive Detection of Extracellular pH in Human Benign and Malignant Liver Tumors Using CEST MRI // *Frontiers in Oncology.* – 2020. – Т. 10.
54. *Al-Kindi S.G., Sarode A., Zullo M., Rajagopalan S., Rahman M., Hostetter T., Dobre M.* Serum Bicarbonate Concentration and Cause-Specific Mortality: The National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2010 // *Mayo Clin Proc.* – 2020. – Т. 95, № 1. – С. 113–123.
55. *de la Cruz-López K.G., Castro-Muñoz L.J., Reyes-Hernández D.O., García-Carrancá A., Manzo-Merino J.* Lactate in the Regulation of Tumor Microenvironment and Therapeutic Approaches // *Front Oncol.* – 2019. – Т. 9. – С. 1143.
56. *Wada H., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H.* Meaning and Significance of “Alkalization Therapy for Cancer” // *Frontiers in Oncology.* – 2022. – Т. 12.
57. *Iarrobino N.A., Gill B.S., Bernard M., Klement R.J., Werner-Wasik M., Champ C.E.* The Impact of Serum Glucose, Anti-Diabetic Agents, and Statin Usage in Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Definitive Chemoradiation // *Frontiers in Oncology.* – 2018. – Т. 8.
58. *Li W., Zhang X., Sang H., Zhou Y., Shang C., Wang Y., Zhu H.* Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* – 2019. – Т. 38, № 1. – С. 327.
59. *Villarreal-Garza C., Shaw-Dulin R., Lara-Medina F., Bacon L., Rivera D., Urzua L., Aguila C., Ramirez-Morales R., Santamaria J., Bargallo E., Mobar A., Herrera L.A.* Impact of Diabetes and Hyperglycemia on Survival in Advanced Breast Cancer Patients // *Experimental Diabetes Research.* – 2012. – Т. 2012. – С. 732027.
60. *Ramteke P., Deb A., Shepal V., Bhat M.K.* Hyperglycemia Associated Metabolic and Molecular Alterations in Cancer Risk, Progression, Treatment, and Mortality // *Cancers.* – 2019. – Т. 11, № 9. – С. 1402.

61. Zhang M., Hu X., Kang Y., Xu W., Yang X. Association between fasting blood glucose levels at admission and overall survival of patients with pancreatic cancer // *BMC Cancer*. – 2021. – Т. 21, № 1. – С. 131.
62. Wang X., Xu W., Hu X., Yang X., Zhang M. The Prognostic Role of Glycemia in Patients With Pancreatic Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front Oncol*. – 2022. – Т. 12. – С. 780909.
63. Zhang P., Xiao Z., Xu H., Zhu X., Wang L., Huang D., Liang Y., Ni Q., Chen J., Yu X., Luo G. Hyperglycemia is associated with adverse prognosis in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms // *Endocrine*. – 2022. – Т. 77, № 2. – С. 262–271.
64. Cui G., Zhang T., Ren F., Feng W.M., Yao Y., Cui J., Zhu G.L., Shi Q.L. High Blood Glucose Levels Correlate with Tumor Malignancy in Colorectal Cancer Patients // *Med Sci Monit*. – 2015. – Т. 21. – С. 3825–33.
65. Lee S.J., Kim J.H., Park S.J., Ock S.Y., Kwon S.K., Choi Y.S., Kim B.K. Optimal glycemic target level for colon cancer patients with diabetes // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2017. – Т. 124. – С. 66–71.
66. Yang I.P., Miao Z.F., Huang C.W., Tsai H.L., Yeh Y.S., Su W.C., Chang T.K., Chang S.F., Wang J.Y. High blood sugar levels but not diabetes mellitus significantly enhance oxaliplatin chemoresistance in patients with stage III colorectal cancer receiving adjuvant FOLFOX6 chemotherapy // *Ther Adv Med Oncol*. – 2019. – Т. 11. – С. 1758835919866964.
67. Tabtoub R., Wardi L., Sarkis R., Hachem R., Raad I., El Zein N., Hilal G. Glucose restriction reverses the Warburg effect and modulates PKM2 and mTOR expression in breast cancer cell lines // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. – 2019. – Т. 65, № 7. – С. 26–33.
68. Khan T., Sullivan M.A., Gunter J.H., Kryza T., Lyons N., He Y., Hooper J.D. Revisiting Glycogen in Cancer: A Conspicuous and Targetable Enabler of Malignant Transformation // *Front Oncol*. – 2020. – Т. 10. – С. 592455.
69. Grasmann G., Smolle E., Olschewski H., Leitner K. Gluconeogenesis in cancer cells – Repurposing of a starvation-induced metabolic pathway? // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. – 2019. – Т. 1872, № 1. – С. 24–36.
70. Bose S., Zhang C., Le A. Glucose Metabolism in Cancer: The Warburg Effect and Beyond // *Adv Exp Med Biol*. – 2021. – Т. 1311. – С. 3–15.
71. Pearce E.L., Poffenberger M.C., Chang C.H., Jones R.G. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function // *Science*. – 2013. – Т. 342, № 6155. – С. 1242454.
72. Cao Y., Rathmell J.C., Macintyre A.N. Metabolic Reprogramming towards Aerobic Glycolysis Correlates with Greater Proliferative Ability and Resistance to Metabolic Inhibition in CD8 versus CD4 T Cells // *PLOS ONE*. – 2014. – Т. 9, № 8. – С. e104104.
73. Cong J., Wang X., Zheng X., Wang D., Fu B., Sun R., Tian Z., Wei H. Dysfunction of Natural Killer Cells by FBP1-Induced Inhibition of Glycolysis during Lung Cancer Progression // *Cell Metab*. – 2018. – Т. 28, № 2. – С. 243–255.e5.
74. Drenick E.J., Alvarez L.C., Tamasi G.C., Brickman A.S. Resistance to symptomatic insulin reactions after fasting // *J Clin Invest*. – 1972. – Т. 51, № 10. – С. 2757–62.
75. Kolb H., Kempf K., Röbling M., Lenzen-Schulte M., Schloot N.C., Martin S. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel // *BMC Med*. – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 313.
76. Puchalska P., Crawford P.A. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics // *Cell Metab*. – 2017. – Т. 25, № 2. – С. 262–284.
77. Hirschberger S., Gellert L., Effinger D., Muenchhoff M., Herrmann M., Briegel J.M., Zwißler B., Kreth S. Ketone Bodies Improve Human CD8(+) Cytotoxic T-Cell Immune Response During COVID-19 Infection // *Front Med (Lausanne)*. – 2022. – Т. 9. – С. 923502.
78. Hirschberger S., Strauß G., Effinger D., Marstaller X., Ferstl A., Müller M.B., Wu T., Hübner M., Rabmel T., Mascolo H., Exner N., Heß J., Kreth F.W., Unger K., Kreth S. Very-low-carbohydrate diet enhances human T-cell immunity through immunometabolic reprogramming // *EMBO Mol Med*. – 2021. – Т. 13, № 8. – С. e14323.
79. Weber D.D., Aminzadeh-Gohari S., Tulipan J., Catalano L., Feichtinger R.G., Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? // *Mol Metab*. – 2020. – Т. 33. – С. 102–121.
80. Ferrere G., Tidjani Alou M., Liu P., Goubet A.G., Fidelle M., Kepp O., Durand S., Iebba V., Fluckiger A., Daillère R., Thelemaque C., Grajeda-Iglesias C., Alves Costa Silva C., Aprahamian F., Lefevre D., Zhao L., Ryffel B., Colomba E., Arnedos M., Drubay D., Rauber C., Raoult D., Asnicar F., Spector T., Segata N., Derosa L., Kroemer G., Zitvogel L. Ketogenic diet and ketone bodies enhance the anticancer effects of PD-1 blockade // *JCI Insight*. – 2021. – Т. 6, № 2.
81. Martinez-Outschoorn U.E., Lin Z., Whitaker-Menezes D., Howell A., Sotgia F., Lisanti M.P. Ketone body utilization drives tumor growth and metastasis // *Cell Cycle*. – 2012. – Т. 11, № 21. – С. 3964–71.
82. Martinez-Outschoorn U.E., Lin Z., Whitaker-Menezes D., Howell A., Lisanti M.P., Sotgia F. Ketone bodies and two-compartment tumor metabolism: stromal ketone production fuels mitochondrial biogenesis in epithelial cancer cells // *Cell Cycle*. – 2012. – Т. 11, № 21. – С. 3956–63.
83. Gouirand V., Gicquel T., Lien E.C., Jaune-Pons E., Da Costa Q., Finetti P., Metay E., Duluc C., Mayers J.R., Audebert S., Camoin L., Borge L., Rubis M., Leca J., Nigri J., Bertucci F., Dusetti N., Iovanna J.L., Tomasini R., Bidaut G., Guillaumond F., Vander Heiden M.G., Vasseur S. Ketogenic HMG-CoA lyase and its product β -hydroxybutyrate promote pancreatic cancer progression // *Embo j*. – 2022. – Т. 41, № 9. – С. e110466.

84. Sperry J., Condro M.C., Guo L., Braas D., Vanderveer-Harris N., Kim K.K. O., Pope W.B., Divakaruni A.S., Lai A., Christofk H., Castro M.G., Lowenstein P.R., Le Belle J.E., Kornblum H.I. Glioblastoma Utilizes Fatty Acids and Ketone Bodies for Growth Allowing Progression during Ketogenic Diet Therapy // *iScience*. – 2020. – Т. 23, № 9. – С. 101453.
85. Osbima N., Ishida R., Kishimoto S., Beebe K., Brender J.R., Yamamoto K., Urban D., Rai G., Johnson M.S., Benavides G., Squadrito G.L., Crooks D., Jackson J., Joshi A., Mott B.T., Shrimp J.H., Moses M.A., Lee M.J., Yuno A., Lee T.D., Hu X., Anderson T., Kusewitt D., Hathaway H.H., Jadhav A., Picard D., Trepel J.B., Mitchell J.B., Stott G.M., Moore W., Simeonov A., Sklar L.A., Norenberg J.P., Linehan W.M., Maloney D.J., Dang C.V., Waterson A.G., Hall M., Darley-Usmar V.M., Krishna M.C., Neckers L.M. Dynamic Imaging of LDH Inhibition in Tumors Reveals Rapid In Vivo Metabolic Rewiring and Vulnerability to Combination Therapy // *Cell Rep*. – 2020. – Т. 30, № 6. – С. 1798–1810.e4.
86. Yeung C., Gibson A.E., Issaq S.H., Osbima N., Baumgart J.T., Edessa L.D., Rai G., Urban D.J., Johnson M.S., Benavides G.A., Squadrito G.L., Yobe M.E., Lei H., Eldridge S., Hamre J., 3rd, Dowdy T., Ruiz-Rodado V., Lita A., Mendoza A., Shern J.F., Larion M., Helman L.J., Stott G.M., Krishna M.C., Hall M.D., Darley-Usmar V., Neckers L.M., Heske C.M. Targeting Glycolysis through Inhibition of Lactate Dehydrogenase Impairs Tumor Growth in Preclinical Models of Ewing Sarcoma // *Cancer Res*. – 2019. – Т. 79, № 19. – С. 5060–5073.
87. Pérez-Tomás R., Pérez-Guillén I. Lactate in the Tumor Microenvironment: An Essential Molecule in Cancer Progression and Treatment // *Cancers (Basel)*. – 2020. – Т. 12, № 11.
88. Wang Z.-H., Peng W.-B., Zhang P., Yang X.-P., Zhou Q. Lactate in the tumour microenvironment: From immune modulation to therapy // *eBioMedicine*. – 2021. – Т. 73.
89. Watson M.J., Vignali P.D.A., Mullett S.J., Overacre-Delgoffe A.E., Peralta R.M., Grebinoski S., Menk A.V., Rittenhouse N.L., DePeaux K., Whetstone R.D., Vignali D.A.A., Hand T.W., Pobolek A.C., Morrison B.M., Rothstein J.D., Wendell S.G., Delgoffe G.M. Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid // *Nature*. – 2021. – Т. 591, № 7851. – С. 645–651.
90. Kumagai S., Koyama S., Itabashi K., Tanegashima T., Lin Y.-t., Togashi Y., Kamada T., Irie T., Okumura G., Kono H., Ito D., Fujii R., Watanabe S., Sai A., Fukuoka S., Sugiyama E., Watanabe G., Owari T., Nishinakamura H., Sugiyama D., Maeda Y., Kawazoe A., Yukami H., Chida K., Ohara Y., Yoshida T., Shinno Y., Takeyasu Y., Shirasawa M., Nakama K., Aokage K., Suzuki J., Ishii G., Kuwata T., Sakamoto N., Kawazu M., Ueno T., Mori T., Yamazaki N., Tsuboi M., Yatabe Y., Kinoshita T., Doi T., Shitara K., Mano H., Nishikawa H. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments // *Cancer Cell*. – 2022. – Т. 40, № 2. – С. 201–218.e9.
91. Qiao T., Xiong Y., Feng Y., Guo W., Zhou Y., Zhao J., Jiang T., Shi C., Han Y. Inhibition of LDH-A by Oxamate Enhances the Efficacy of Anti-PD-1 Treatment in an NSCLC Humanized Mouse Model // *Front Oncol*. – 2021. – Т. 11. – С. 632364.
92. Corbet C., Bastien E., Draoui N., Doix B., Mignon L., Jordan B.F., Marchand A., Vanberck J.-C., Chaltin P., Schakman O., Becker H.M., Riant O., Feron O. Interruption of lactate uptake by inhibiting mitochondrial pyruvate transport unravels direct antitumor and radiosensitizing effects // *Nature Communications*. – 2018. – Т. 9, № 1. – С. 1208.
93. Eaton A.F., Merkulova M., Brown D. The H(+)-ATPase (V-ATPase): from proton pump to signaling complex in health and disease // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2021. – Т. 320, № 3. – С. C392–c414.
94. Hu Y., Lou J., Jin Z., Yang X., Shan W., Du Q., Liao Q., Xu J., Xie R. Advances in research on the regulatory mechanism of NHE1 in tumors (Review) // *Oncol Lett*. – 2021. – Т. 21, № 4. – С. 273.
95. McDonald P.C., Chafe S.C., Supuran C.T., Dedbar S. Cancer Therapeutic Targeting of Hypoxia Induced Carbonic Anhydrase IX: From Bench to Bedside // *Cancers (Basel)*. – 2022. – Т. 14, № 14.
96. Wang B.Y., Zhang J., Wang J.L., Sun S., Wang Z.H., Wang L.P., Zhang Q.L., Lv F.F., Cao E.Y., Shao Z.M., Fais S., Hu X.C. Intermittent high dose proton pump inhibitor enhances the antitumor effects of chemotherapy in metastatic breast cancer // *J Exp Clin Cancer Res*. – 2015. – Т. 34, № 1. – С. 85.
97. Zhang J.L., Liu M., Yang Q., Lin S.Y., Shan H.B., Wang H.Y., Xu G.L. Effects of omeprazole in improving concurrent chemoradiotherapy efficacy in rectal cancer // *World J Gastroenterol*. – 2017. – Т. 23, № 14. – С. 2575–2584.
98. Schiliro C., Firestein B.L. Mechanisms of Metabolic Reprogramming in Cancer Cells Supporting Enhanced Growth and Proliferation // *Cells*. – 2021. – Т. 10, № 5.
99. Wilde L., Roche M., Domingo-Vidal M., Tanson K., Philp N., Curry J., Martinez-Outschoorn U. Metabolic coupling and the Reverse Warburg Effect in cancer: Implications for novel biomarker and anticancer agent development // *Semin Oncol*. – 2017. – Т. 44, № 3. – С. 198–203.
100. Liang L., Li W., Li X., Jin X., Liao Q., Li Y., Zhou Y. 'Reverse Warburg effect' of cancer-associated fibroblasts (Review) // *Int J Oncol*. – 2022. – Т. 60, № 6. – С. 67.
101. Silva A., Antunes B., Batista A., Pinto-Ribeiro F., Baltazar F., Afonso J. In Vivo Anticancer Activity of AZD3965: A Systematic Review // *Molecules*. – 2021. – Т. 27, № 1.
102. Guan X., Morris M.E. In Vitro and In Vivo Efficacy of AZD3965 and Alpha-Cyano-4-Hydroxycinnamic Acid in the Murine 4T1 Breast Tumor Model // *Aaps j*. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 84.
103. Payen V.L., Mina E., Van Hée V.F., Porporato P.E., Sonveaux P. Monocarboxylate transporters in cancer // *Mol Metab*. – 2020. – Т. 33. – С. 48–66.

104. Todenböfer T., Seiler R., Stewart C., Moskalev I., Gao J., Ladhar S., Kamjabi A., Al Nakouzi N., Hayashi T., Choi S., Wang Y., Frees S., Daugaard M., Oo H. Z., Fisel P., Schwab M., Schaeffeler E., Douglas J., Hennenlotter J., Bedke J., Gibb E.A., Fazli L., Stenzl A., Black P.C. Selective Inhibition of the Lactate Transporter MCT4 Reduces Growth of Invasive Bladder Cancer // *Mol Cancer Ther.* – 2018. – T. 17, № 12. – C. 2746–2755.
105. Puri S., Juvele K. Monocarboxylate transporter 1 and 4 inhibitors as potential therapeutics for treating solid tumours: A review with structure-activity relationship insights // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2020. – T. 199. – C. 112393.
106. Benjamin D., Robay D., Hindupur S. K., Pohlmann J., Colombi M., El-Shemerly M.Y., Maira S.M., Moroni C., Lane H.A., Hall M.N. Dual Inhibition of the Lactate Transporters MCT1 and MCT4 Is Synthetic Lethal with Metformin due to NAD⁺ Depletion in Cancer Cells // *Cell Rep.* – 2018. – T. 25, № 11. – C. 3047–3058.e4.
107. Robey I.F., Baggett B.K., Kirkpatrick N.D., Roe D.J., Doseescu J., Sloane B.F., Hashim A.I., Morse D.L., Ragbunand N., Gatenby R.A., Gillies R.J. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases // *Cancer Res.* – 2009. – T. 69, № 6. – C. 2260–8.
108. Ibrahim-Hashim A., Wojtkowiak J.W., de Lourdes Coelho Ribeiro M., Estrella V., Bailey K.M., Cornell H.H., Gatenby R.A., Gillies R.J. Free Base Lysine Increases Survival and Reduces Metastasis in Prostate Cancer Model // *J Cancer Sci Ther.* – 2011. – T. Suppl 1, № 4.
109. Ibrahim-Hashim A., Robertson-Tessi M., Enriquez-Navas P.M., Damaghi M., Balagurunathan Y., Wojtkowiak J.W., Russell S., Yoonseok K., Lloyd M.C., Bui M.M., Brown J.S., Anderson A.R.A., Gillies R.J., Gatenby R.A. Defining Cancer Subpopulations by Adaptive Strategies Rather Than Molecular Properties Provides Novel Insights into Intratumoral Evolution // *Cancer Res.* – 2017. – T. 77, № 9. – C. 2242–2254.
110. Ibrahim-Hashim A., Cornell H.H., Abrahams D., Lloyd M., Bui M., Gillies R.J., Gatenby R.A. Systemic buffers inhibit carcinogenesis in TRAMP mice // *J Urol.* – 2012. – T. 188, № 2. – C. 624–31.
111. Ibrahim Hashim A., Cornell H.H., Coelho Ribeiro Mde L., Abrahams D., Cunningham J., Lloyd M., Martinez G.V., Gatenby R.A., Gillies R.J. Reduction of metastasis using a non-volatile buffer // *Clin Exp Metastasis.* – 2011. – T. 28, № 8. – C. 841–9.
112. Ibrahim-Hashim A., Abrahams D., Enriquez-Navas P.M., Luddy K., Gatenby R.A., Gillies R.J. Tris-base buffer: a promising new inhibitor for cancer progression and metastasis // *Cancer Med.* – 2017. – T. 6, № 7. – C. 1720–1729.
113. Pilon-Thomas S., Kodumudi K.N., El-Kenawi A.E., Russell S., Weber A.M., Luddy K., Damaghi M., Wojtkowiak J.W., Mulé J.J., Ibrahim-Hashim A., Gillies R.J. Neutralization of Tumor Acidity Improves Antitumor Responses to Immunotherapy // *Cancer Res.* – 2016. – T. 76, № 6. – C. 1381–90.
114. Ando H., Emam S.E., Kawaguchi Y., Shimizu T., Ishima Y., Esbima K., Ishida T. Increasing Tumor Extracellular pH by an Oral Alkalinizing Agent Improves Antitumor Responses of Anti-PD-1 Antibody: Implication of Relationships between Serum Bicarbonate Concentrations, Urinary pH, and Therapeutic Outcomes // *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* – 2021. – T. 44, № 6. – C. 844–852.
115. Pilot C., Mabipal A., Gillies R.J. Buffer Therapy – Buffer Diet // *Journal of Nutrition and Food Sciences.* – 2018. – T. 8. – C. 1–5.
116. Hamaguchi R., Narui R., Wada H. Effects of an Alkalinization Therapy on Nivolumab in Esophago-gastric Junction Adenocarcinoma: A Case Report // *Clinics of Oncology.* – 2019. – T. 2, № 1. – C. 1–4.
117. Abumanbal-Masarweh H., Koren L., Zinger A., Yaari Z., Krinsky N., Kaneti G., Dahan N., Lupu-Haber Y., Suss-Toby E., Weiss-Messer E., Schlesinger-Laufer M., Shainsky-Roitman J., Schroeder A. Sodium bicarbonate nanoparticles modulate the tumor pH and enhance the cellular uptake of doxorubicin // *J Control Release.* – 2019. – T. 296. – C. 1–13.
118. Chao M., Wu H., Jin K., Li B., Wu J., Zhang G., Yang G., Hu X. A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis // *Elife.* – 2016. – T. 5.
119. Robey I.F., Nesbit L.A. Investigating mechanisms of alkalinization for reducing primary breast tumor invasion // *Biomed Res Int.* – 2013. – T. 2013. – C. 485196.
120. Mori D., Tsujikawa T., Sugiyama Y., Kotani S.I., Fuse S., Ohmura G., Arai A., Kawaguchi T., Hirano S., Mazda O., Kishida T. Extracellular acidity in tumor tissue upregulates programmed cell death protein 1 expression on tumor cells via proton-sensing G protein-coupled receptors // *Int J Cancer.* – 2021. – T. 149, № 12. – C. 2116–2124.
121. Ubl F.M., Chen S., O'Sullivan D., Edwards-Hicks J., Richter G., Haring E., Andrieux G., Halbach S., Apostolova P., Büscher J., Duquesne S., Melchinger W., Sauer B., Shoumariyeh K., Schmitt-Graeff A., Kreutz M., Lübbert M., Duyster J., Brummer T., Boerries M., Madl T., Blazar B.R., Groß O., Pearce E.L., Zeiser R. Metabolic reprogramming of donor T cells enhances graft-versus-leukemia effects in mice and humans // *Sci Transl Med.* – 2020. – T. 12, № 567.
122. Ying C., Jin C., Zeng S., Chao M., Hu X. Alkalinization of cellular pH leads to cancer cell death by disrupting autophagy and mitochondrial function // *Oncogene.* – 2022. – T. 41, № 31. – C. 3886–3897.

References

1. Corbet C., Feron O. Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(10): 577-93.
2. Koltai T. The Ph paradigm in cancer. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2020; 74(1): 14-9.

3. *Persi E., Duran-Frigola M., Damaghi M., Roush W.R., Aloy P., Cleveland J.L., et al.* Systems analysis of intracellular pH vulnerabilities for cancer therapy. *Nature Communications*. 2018; 9(1): 2997.
4. *Warburg O.* On the Origin of Cancer Cells. *Science*. 1956; 123(3191): 309-14.
5. *Webb B.A., Chimenti M., Jacobson M.P., Barber D.L.* Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression. *Nature Reviews Cancer*. 2011; 11(9): 671-7.
6. *Damiani C., Colombo R., Gaglio D., Mastroianni F., Pescini D., Westerhoff H.V., et al.* A metabolic core model elucidates how enhanced utilization of glucose and glutamine, with enhanced glutamine-dependent lactate production, promotes cancer cell growth: The WarburQ effect. *PLoS Comput Biol*. 2017; 13(9): e1005758.
7. *Zhu L., Zhu X., Wu Y.* Effects of Glucose Metabolism, Lipid Metabolism, and Glutamine Metabolism on Tumor Microenvironment and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2022; 12(4).
8. *Pérez-Escuredo J., Dadbich R.K., Dhup S., Cacace A., Van Hée V.F., De Saedeleer C.J., et al.* Lactate promotes glutamine uptake and metabolism in oxidative cancer cells. *Cell Cycle*. 2016; 15(1): 72-83.
9. *Yoo H.C., Yu Y.C., Sung Y., Han J.M.* Glutamine reliance in cell metabolism. *Exp Mol Med*. 2020; 52(9): 1496-516.
10. *Koltai T.* Cancer: fundamentals behind pH targeting and the double-edged approach. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 6343-60.
11. *Lagadic-Gossmann D., Huc L., Lecureur V.* Alterations of intracellular pH homeostasis in apoptosis: origins and roles. *Cell Death & Differentiation*. 2004; 11(9): 953-61.
12. *Spugnini E.P., Sonveaux P., Stock C., Perez-Sayans M., De Milito A., Avnet S., et al.* Proton channels and exchangers in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1848(10 Pt B): 2715-26.
13. *Damaghi M., Wojtkowiak J.W., Gillies R.J.* pH sensing and regulation in cancer. *Front Physiol*. 2013; 4: 370.
14. *Ward C., Meehan J., Gray M.E., Murray A.F., Argyle D.J., Kunkler I.H., et al.* The impact of tumour pH on cancer progression: strategies for clinical intervention. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*. 2020; 1(2): 71-100.
15. *Koltai T.* Triple-edged therapy targeting intracellular alkalosis and extracellular acidosis in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2017; 43: 139-46.
16. *Becker H.M., Deitmer J.W.* Transport Metabolons and Acid/Base Balance in Tumor Cells. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(4).
17. *Gorbatenko A., Olesen C.W., Boedtker E., Pedersen S.F.* Regulation and roles of bicarbonate transporters in cancer. *Front Physiol*. 2014; 5: 130.
18. *Zheng T., Jäättelä M., Liu B.* pH gradient reversal fuels cancer progression. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020; 125: 105796.
19. *Huber V., Camisaschi C., Berzi A., Ferro S., Lugini L., Triulzi T., et al.* Cancer acidity: An ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation. *Semin Cancer Biol*. 2017; 43: 74-89.
20. *Omran Z., Scaife P., Stewart S., Rauch C.* Physical and biological characteristics of multi drug resistance (MDR): An integral approach considering pH and drug resistance in cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2017; 43: 42-8.
21. *Andreucci E., Peppicelli S., Ruzzolini J., Bianchini F., Biagioni A., Papucci L., et al.* The acidic tumor microenvironment drives a stem-like phenotype in melanoma cells. *J Mol Med (Berl)*. 2020; 98(10): 1431-46.
22. *Kazyken D., Lentz S.I., Fingar D.C.* Alkaline intracellular pH (pHi) activates AMPK-mTORC2 signaling to promote cell survival during growth factor limitation. *J Biol Chem*. 2021; 297(4): 101100.
23. *Wang J.X., Choi S.Y.C., Niu X., Kang N., Xue H., Killam J., et al.* Lactic Acid and an Acidic Tumor Microenvironment suppress Anticancer Immunity. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(21).
24. *Peppicelli S., Andreucci E., Ruzzolini J., Laurenzana A., Margheri F., Fibbi G., et al.* The acidic microenvironment as a possible niche of dormant tumor cells. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74(15): 2761-71.
25. *Yao J., Czaplinska D., Ialchima R., Schnipper J., Liu B., Sandelin A., et al.* Cancer Cell Acid Adaptation Gene Expression Response Is Correlated to Tumor-Specific Tissue Expression Profiles and Patient Survival. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(8).
26. *Harguindey S., Stanciu D., Devesa J., Alfarouk K., Cardone R.A., Polo Orozco J.D., et al.* Cellular acidification as a new approach to cancer treatment and to the understanding and therapeutics of neurodegenerative diseases. *Semin Cancer Biol*. 2017; 43: 157-79.
27. *Du J.Z., Li H.J., Wang J.* Tumor-Acidity-Cleavable Maleic Acid Amide (TACMAA): A Powerful Tool for Designing Smart Nanoparticles To Overcome Delivery Barriers in Cancer Nanomedicine. *Acc Chem Res*. 2018; 51(11): 2848-56.
28. *Gong Z., Liu X., Zhou B., Wang G., Guan X., Xu Y., et al.* Tumor acidic microenvironment-induced drug release of RGD peptide nanoparticles for cellular uptake and cancer therapy. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2021; 202: 111673.
29. *Peng S., Xiao F., Chen M., Gao H.* Tumor-Microenvironment-Responsive Nanomedicine for Enhanced Cancer Immunotherapy. *Adv Sci (Weinh)*. 2022; 9(1): e2103836.
30. *Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H.* Improved Chemotherapy Outcomes of Patients With Small-cell Lung Cancer Treated With Combined Alkalinization Therapy and Intravenous Vitamin C. *Cancer Diagn Progn*. 2021; 1(3): 157-63.
31. *Hamaguchi R.E.O., Narui R., Wada H.* Effects of Alkalinization Therapy on Chemotherapy Outcomes in Metastatic or Recurrent Pancreatic Cancer. *Anticancer Research*. 2020; 40(2): 873.

32. Bogdanov A.A., Egorenkov V.V., Volkov N.M., Moiseenko F.V., Molchanov M.S., Verlov N.A., et al. Antitumor efficacy of an isolated hind leg perfusion with a pH-increased solution in the Pliss' lymphosarcoma graft rat model. *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(8): 541-9.
33. Bogdanov A.A., Verlov N.A., Knyazev N.A., Klimenko V.V., Bogdanov A.A., Moiseyenko V.M. 46P Intraperitoneal perfusion with sodium bicarbonate solution can significantly increase the lifespan of mice with Ehrlich ascites carcinoma. *Annals of Oncology*. 2021; 32: S374-S5.
34. Maboney B.P., Ragbunand N., Baggett B., Gillies R.J. Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. I. Acid pH affects the distribution of chemotherapeutic agents in vitro. *Biochem Pharmacol*. 2003; 66(7): 1207-18.
35. Gerweck L.E., Vijayappa S., Kozin S. Tumor pH controls the in vivo efficacy of weak acid and base chemotherapeutics. *Mol Cancer Ther*. 2006; 5(5): 1275-9.
36. Trédan O., Galmarini C.M., Patel K., Tannock I.F. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *J Natl Cancer Inst*. 2007; 99(19): 1441-54.
37. Ragbunand N., Maboney B.P., Gillies R.J. Tumor acidity, ion trapping and chemotherapeutics. II. pH-dependent partition coefficients predict importance of ion trapping on pharmacokinetics of weakly basic chemotherapeutic agents. *Biochem Pharmacol*. 2003; 66(7): 1219-29.
38. Vukovic V., Tannock I.F. Influence of low pH on cytotoxicity of paclitaxel, mitoxantrone and topotecan. *Br J Cancer*. 1997; 75(8): 1167-72.
39. Chu S., Shi X., Tian Y., Gao F. pH-Responsive Polymer Nanomaterials for Tumor Therapy. *Front Oncol*. 2022; 12.
40. Li Z., Huang J., Wu J. pH-Sensitive nanogels for drug delivery in cancer therapy. *Biomaterials Science*. 2021; 9(3): 574-89.
41. AlSawaftab N.M., Awad N.S., Pitt W.G., Hussein G.A. pH-Responsive Nanocarriers in Cancer Therapy. *Polymers*. 2022; 14(5).
42. Morarasu S., Morarasu B.C., Ghiarasim R., Coroaba A., Tiron C., Iliescu R., et al. Targeted Cancer Therapy via pH-Functionalized Nanoparticles: A Scoping Review of Methods and Outcomes. *Gels*. 2022;8(4).
43. Wang W., Singh S., Zeng D.L., King K., Nema S. Antibody structure, instability, and formulation. *J Pharm Sci*. 2007; 96(1): 1-26.
44. Watanabe H., Matsumaru H., Ooishi A., Feng Y., Odabara T., Suto K., et al. Optimizing pH response of affinity between protein G and IgG Fc: how electrostatic modulations affect protein-protein interactions. *J Biol Chem*. 2009; 284(18): 12373-83.
45. Klaus T., Deshmukh S. pH-responsive antibodies for therapeutic applications. *Journal of Biomedical Science*. 2021; 28(1): 11.
46. Lee P.S., MacDonald K.G., Massi E., Chew P.V., Bee C., Perkins P., et al. Improved therapeutic index of an acidic pH-selective antibody. *MAbs*. 2022; 14(1): 2024642.
47. Bogen J.P., Hinz S.C., Grzeschik J., Ebenig A., Krah S., Zielonka S., et al. Dual Function pH Responsive Bispecific Antibodies for Tumor Targeting and Antigen Depletion in Plasma. *Frontiers in Immunology*. 2019; 10.
48. Johnston R.J., Su L.J., Pinckney J., Critton D., Boyer E., Krishnakumar A., et al. VISTA is an acidic pH-selective ligand for PSGL-1. *Nature*. 2019; 574(7779): 565-70.
49. Liu J., Yuan Y., Chen W., Putra J., Suriawinata A.A., Schenk A.D., et al. Immune-checkpoint proteins VISTA and PD-1 nonredundantly regulate murine T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112(21): 6682-7.
50. Coman D., Peters D.C., Walsh J.J., Savic L.J., Huber S., Simusas A.J., et al. Extracellular pH mapping of liver cancer on a clinical 3T MRI scanner. *Magn Reson Med*. 2020; 83(5): 1553-64.
51. Anemone A., Consolino L., Conti L., Irrera P., Hsu M.Y., Villano D., et al. Tumour acidosis evaluated in vivo by MRI-CEST pH imaging reveals breast cancer metastatic potential. *British Journal of Cancer*. 2021; 124(1): 207-16.
52. Jones K.M., Randtke E.A., Yoshimaru E.S., Howison C.M., Chalasani P., Klein R.R., et al. Clinical Translation of Tumor Acidosis Measurements with AcidoCEST MRI. *Mol Imaging Biol*. 2017; 19(4): 617-25.
53. Tang Y., Xiao G., Shen Z., Zhuang C., Xie Y., Zhang X., et al. Noninvasive Detection of Extracellular pH in Human Benign and Malignant Liver Tumors Using CEST MRI. *Front Oncol*. 2020; 10.
54. Al-Kindi S.G., Sarode A., Zullo M., Rajagopalan S., Rahman M., Hostetter T., et al. Serum Bicarbonate Concentration and Cause-Specific Mortality: The National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2010. *Mayo Clin Proc*. 2020; 95(1): 113-23.
55. de la Cruz-López K.G., Castro-Muñoz L.J., Reyes-Hernández D.O., García-Carrancá A., Manzo-Merino J. Lactate in the Regulation of Tumor Microenvironment and Therapeutic Approaches. *Front Oncol*. 2019; 9: 1143.
56. Wada H., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H. Meaning and Significance of "Alkalinization Therapy for Cancer". *Front Oncol*. 2022; 12.
57. Iarrobino N.A., Gill B.S., Bernard M., Klement R.J., Werner-Wasik M., Champ C.E. The Impact of Serum Glucose, Anti-Diabetic Agents, and Statin Usage in Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated With Definitive Chemoradiation. *Front Oncol*. 2018; 8.

58. Li W., Zhang X., Sang H., Zhou Y., Shang C., Wang Y., et al. Effects of hyperglycemia on the progression of tumor diseases. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019; 38(1): 327.
59. Villarreal-Garza C., Shaw-Dulin R., Lara-Medina F., Bacon L., Rivera D., Urzua L., et al. Impact of Diabetes and Hyperglycemia on Survival in Advanced Breast Cancer Patients. *Experimental Diabetes Research*. 2012; 2012: 732027.
60. Ramteke P., Deb A., Shepal V., Bhat M.K. Hyperglycemia Associated Metabolic and Molecular Alterations in Cancer Risk, Progression, Treatment, and Mortality. *Cancers*. 2019; 11(9): 1402.
61. Zhang M., Hu X., Kang Y., Xu W., Yang X. Association between fasting blood glucose levels at admission and overall survival of patients with pancreatic cancer. *BMC Cancer*. 2021; 21(1): 131.
62. Wang X., Xu W., Hu X., Yang X., Zhang M. The Prognostic Role of Glycemia in Patients With Pancreatic Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 2022; 12: 780909.
63. Zhang P., Xiao Z., Xu H., Zhu X., Wang L., Huang D., et al. Hyperglycemia is associated with adverse prognosis in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine*. 2022; 77(2): 262-71.
64. Cui G., Zhang T., Ren F., Feng W.M., Yao Y., Cui J., et al. High Blood Glucose Levels Correlate with Tumor Malignancy in Colorectal Cancer Patients. *Med Sci Monit*. 2015; 21: 3825-33.
65. Lee S.J., Kim J.H., Park S.J., Ock S.Y., Kwon S.K., Choi Y.S., et al. Optimal glycemic target level for colon cancer patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 124: 66-71.
66. Yang I.P., Miao Z.F., Huang C.W., Tsai H.L., Yeh Y.S., Su W.C., et al. High blood sugar levels but not diabetes mellitus significantly enhance oxaliplatin chemoresistance in patients with stage III colorectal cancer receiving adjuvant FOLFOX6 chemotherapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2019; 11: 1758835919866964.
67. Tahtoub R., Wardi L., Sarkis R., Hachem R., Raad I., El Zein N., et al. Glucose restriction reverses the Warburg effect and modulates PKM2 and mTOR expression in breast cancer cell lines. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2019; 65(7): 26-33.
68. Khan T., Sullivan M.A., Gunter J.H., Kryza T., Lyons N., He Y., et al. Revisiting Glycogen in Cancer: A Conspicuous and Targetable Enabler of Malignant Transformation. *Front Oncol*. 2020; 10: 592455.
69. Grasmann G., Smolle E., Olschewski H., Leitbner K. Gluconeogenesis in cancer cells – Repurposing of a starvation-induced metabolic pathway? *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019; 1872(1): 24-36.
70. Bose S., Zhang C., Le A. Glucose Metabolism in Cancer: The Warburg Effect and Beyond. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1311: 3-15.
71. Pearce E.L., Poffenberger M.C., Chang C.H., Jones R.G. Fueling immunity: insights into metabolism and lymphocyte function. *Science*. 2013; 342(6155): 1242454.
72. Cao Y., Rathmell J.C., Macintyre A.N. Metabolic Reprogramming towards Aerobic Glycolysis Correlates with Greater Proliferative Ability and Resistance to Metabolic Inhibition in CD8 versus CD4 T Cells. *PLOS ONE*. 2014; 9(8): e104104.
73. Cong J., Wang X., Zheng X., Wang D., Fu B., Sun R., et al. Dysfunction of Natural Killer Cells by FBP1-Induced Inhibition of Glycolysis during Lung Cancer Progression. *Cell Metab*. 2018; 28(2): 243-55.e5.
74. Drenick E.J., Alvarez L.C., Tamasi G.C., Brickman A.S. Resistance to symptomatic insulin reactions after fasting. *J Clin Invest*. 1972; 51(10): 2757-62.
75. Kolb H., Kempf K., Röbling M., Lenzen-Schulte M., Schloot N.C., Martin S. Ketone bodies: from enemy to friend and guardian angel. *BMC Med*. 2021; 19(1): 313.
76. Puchalska P., Crawford P.A. Multi-dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics. *Cell Metab*. 2017; 25(2): 262-84.
77. Hirschberger S., Gellert L., Effinger D., Muenchhoff M., Herrmann M., Briegel J.M., et al. Ketone Bodies Improve Human CD8(+) Cytotoxic T-Cell Immune Response During COVID-19 Infection. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 923502.
78. Hirschberger S., Strauß G., Effinger D., Marstaller X., Fersil A., Müller M.B., et al. Very-low-carbohydrate diet enhances human T-cell immunity through immunometabolic reprogramming. *EMBO Mol Med*. 2021; 13(8): e14323.
79. Weber D.D., Aminzadeh-Gohari S., Tulipan J., Catalano L., Feichtinger R.G., Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? *Mol Metab*. 2020; 33: 102-21.
80. Ferrere G., Tidjani Alou M., Liu P., Goubet A.G., Fidelle M., Kepp O., et al. Ketogenic diet and ketone bodies enhance the anticancer effects of PD-1 blockade. *JCI Insight*. 2021; 6(2).
81. Martinez-Outschoorn U.E., Lin Z., Whitaker-Menezes D., Howell A., Sotgia F., Lisanti M.P. Ketone body utilization drives tumor growth and metastasis. *Cell Cycle*. 2012; 11(21): 3964-71.
82. Martinez-Outschoorn U.E., Lin Z., Whitaker-Menezes D., Howell A., Lisanti M.P., Sotgia F. Ketone bodies and two-compartment tumor metabolism: stromal ketone production fuels mitochondrial biogenesis in epithelial cancer cells. *Cell Cycle*. 2012; 11(21): 3956-63.
83. Gouirand V., Gicquel T., Lien E.C., Jaune-Pons E., Da Costa Q., Finetti P., et al. Ketogenic HMG-CoA lyase and its product β -hydroxybutyrate promote pancreatic cancer progression. *Embo j*. 2022; 41(9): e110466.

84. Sperry J., Condro M.C., Guo L., Braas D., Vanderveer-Harris N., Kim K.K.O., et al. Glioblastoma Utilizes Fatty Acids and Ketone Bodies for Growth Allowing Progression during Ketogenic Diet Therapy. *iScience*. 2020; 23(9): 101453.
85. Oshima N., Ishida R., Kishimoto S., Beebe K., Brender J.R., Yamamoto K., et al. Dynamic Imaging of LDH Inhibition in Tumors Reveals Rapid In Vivo Metabolic Rewiring and Vulnerability to Combination Therapy. *Cell Rep*. 2020; 30(6): 1798-810.e4.
86. Yeung C., Gibson A.E., Issaq S.H., Oshima N., Baumgart J.T., Edessa L.D., et al. Targeting Glycolysis through Inhibition of Lactate Dehydrogenase Impairs Tumor Growth in Preclinical Models of Ewing Sarcoma. *Cancer Res*. 2019; 79(19): 5060-73.
87. Pérez-Tomás R., Pérez-Guillén I. Lactate in the Tumor Microenvironment: An Essential Molecule in Cancer Progression and Treatment. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(11).
88. Wang Z.-H., Peng W.-B., Zhang P., Yang X.-P., Zhou Q. Lactate in the tumour microenvironment: From immune modulation to therapy. *eBioMedicine*. 2021; 73.
89. Watson M.J., Vignali P.D.A., Mullett S.J., Overacre-Delgoffe A.E., Peralta R.M., Grebinoski S., et al. Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid. *Nature*. 2021; 591(7851): 645-51.
90. Kumagai S., Koyama S., Itabashi K., Tanegashima T., Lin Y-t, Togashi Y., et al. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell*. 2022; 40(2): 201-18.e9.
91. Qiao T., Xiong Y., Feng Y., Guo W., Zhou Y., Zhao J., et al. Inhibition of LDH-A by Oxamate Enhances the Efficacy of Anti-PD-1 Treatment in an NSCLC Humanized Mouse Model. *Front Oncol*. 2021; 11: 632364.
92. Corbet C., Bastien E., Draoui N., Doix B., Mignion L., Jordan B.F., et al. Interruption of lactate uptake by inhibiting mitochondrial pyruvate transport unravels direct antitumor and radiosensitizing effects. *Nature Communications*. 2018; 9(1): 1208.
93. Eaton A.F., Merkulova M., Brown D. The H(+)-ATPase (V-ATPase): from proton pump to signaling complex in health and disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021; 320(3): C392-c414.
94. Hu Y., Lou J., Jin Z., Yang X., Shan W., Du Q., et al. Advances in research on the regulatory mechanism of NHE1 in tumors (Review). *Oncol Lett*. 2021; 21(4): 273.
95. McDonald P.C., Chafe S.C., Supuran C.T., Dedbar S. Cancer Therapeutic Targeting of Hypoxia Induced Carbonic Anhydrase IX: From Bench to Bedside. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(14).
96. Wang B.Y., Zhang J., Wang J.L., Sun S., Wang Z.H., Wang L.P., et al. Intermittent high dose proton pump inhibitor enhances the antitumor effects of chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2015; 34(1): 85.
97. Zhang J.L., Liu M., Yang Q., Lin S.Y., Shan H.B., Wang H.Y., et al. Effects of omeprazole in improving concurrent chemoradiotherapy efficacy in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(14): 2575-84.
98. Schiliro C., Firestein B.L. Mechanisms of Metabolic Reprogramming in Cancer Cells Supporting Enhanced Growth and Proliferation. *Cells*. 2021; 10(5).
99. Wilde L., Roche M., Domingo-Vidal M., Tanson K., Philp N., Curry J., et al. Metabolic coupling and the Reverse Warburg Effect in cancer: Implications for novel biomarker and anticancer agent development. *Semin Oncol*. 2017; 44(3): 198-203.
100. Liang L., Li W., Li X., Jin X., Liao Q., Li Y., et al. 'Reverse Warburg effect' of cancer-associated fibroblasts (Review). *Int J Oncol*. 2022; 60(6): 67.
101. Silva A., Antunes B., Batista A., Pinto-Ribeiro F., Baltazar F., Afonso J. In Vivo Anticancer Activity of AZD3965: A Systematic Review. *Molecules*. 2021; 27(1).
102. Guan X., Morris M.E. In Vitro and In Vivo Efficacy of AZD3965 and Alpha-Cyano-4-Hydroxycinnamic Acid in the Murine 4T1 Breast Tumor Model. *Aaps j*. 2020; 22(4): 84.
103. Payen V.L., Mina E., Van Hée V.F., Porporato P.E., Sonveaux P. Monocarboxylate transporters in cancer. *Mol Metab*. 2020; 33: 48-66.
104. Todenhöfer T., Seiler R., Stewart C., Moskalev I., Gao J., Ladbar S., et al. Selective Inhibition of the Lactate Transporter MCT4 Reduces Growth of Invasive Bladder Cancer. *Mol Cancer Ther*. 2018; 17(12): 2746-55.
105. Puri S., Juwale K. Monocarboxylate transporter 1 and 4 inhibitors as potential therapeutics for treating solid tumours: A review with structure-activity relationship insights. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020; 199: 112393.
106. Benjamin D., Robay D., Hindupur S.K., Pohlmann J., Colombi M., El-Shemerly M.Y., et al. Dual Inhibition of the Lactate Transporters MCT1 and MCT4 Is Synthetic Lethal with Metformin due to NAD⁺ Depletion in Cancer Cells. *Cell Rep*. 2018; 25(11): 3047-58.e4.
107. Robey I.F., Baggett B.K., Kirkpatrick N.D., Roe D.J., Dosescu J., Sloane B.F., et al. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. *Cancer Res*. 2009; 69(6): 2260-8.
108. Ibrahim-Hashim A., Wojtkowiak J.W., de Lourdes Coelho Ribeiro M., Estrella V., Bailey K.M., Cormell H.H., et al. Free Base Lysine Increases Survival and Reduces Metastasis in Prostate Cancer Model. *J Cancer Sci Ther*. 2011; Suppl 1(4).
109. Ibrahim-Hashim A., Robertson-Tessi M., Enriquez-Navas P.M., Damaghi M., Balagurunathan Y., Wojtkowiak J.W., et al. Defining Cancer Subpopulations by Adaptive Strategies Rather Than Molecular Properties Provides Novel Insights into Intratumoral Evolution. *Cancer Res*. 2017; 77(9): 2242-54.

110. *Ibrahim-Hashim A., Cornnell H.H., Abrahams D., Lloyd M., Bui M., Gillies R.J., et al.* Systemic buffers inhibit carcinogenesis in TRAMP mice. *J Urol.* 2012; 188(2): 624-31.
111. *Ibrahim Hashim A., Cornnell H.H., Coelho Ribeiro Mde L., Abrahams D., Cunningham J., Lloyd M., et al.* Reduction of metastasis using a non-volatile buffer. *Clin Exp Metastasis.* 2011; 28(8): 841-9.
112. *Ibrahim-Hashim A., Abrahams D., Enriquez-Navas P.M., Luddy K., Gatenby R.A., Gillies R.J.* Tris-base buffer: a promising new inhibitor for cancer progression and metastasis. *Cancer Med.* 2017; 6(7): 1720-9.
113. *Pilon-Thomas S., Kodumudi K.N., El-Kenawi A.E., Russell S., Weber A.M., Luddy K., et al.* Neutralization of Tumor Acidity Improves Antitumor Responses to Immunotherapy. *Cancer Res.* 2016; 76(6): 1381-90.
114. *Ando H., Emam S.E., Kawaguchi Y., Shimizu T., Ishima Y., Eshima K., et al.* Increasing Tumor Extracellular pH by an Oral Alkalinizing Agent Improves Antitumor Responses of Anti-PD-1 Antibody: Implication of Relationships between Serum Bicarbonate Concentrations, Urinary pH, and Therapeutic Outcomes. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.* 2021; 44(6): 844-52.
115. *Pilot C., Mahipal A., Gillies R.J.* Buffer Therapy – Buffer Diet. *Journal of Nutrition and Food Sciences.* 2018; 8: 1-5.
116. *Hamaguchi R., Narui R., Wada H.* Effects of an Alkalinization Therapy on Nivolumab in Esophago-gastric Junction Adenocarcinoma: A Case Report. *Clinics of Oncology.* 2019; 2(1): 1-4.
117. *Abumanbal-Masarweh H., Koren L., Zinger A., Yaari Z., Krinsky N., Kaneti G., et al.* Sodium bicarbonate nanoparticles modulate the tumor pH and enhance the cellular uptake of doxorubicin. *J Control Release.* 2019; 296: 1-13.
118. *Chao M., Wu H., Jin K., Li B., Wu J., Zhang G., et al.* A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis. *Elife.* 2016; 5.
119. *Robey I.F., Nesbit L.A.* Investigating mechanisms of alkalinization for reducing primary breast tumor invasion. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 485196.
120. *Mori D., Tsujikawa T., Sugiyama Y., Kotani S.I., Fuse S., Ohmura G., et al.* Extracellular acidity in tumor tissue upregulates programmed cell death protein 1 expression on tumor cells via proton-sensing G protein-coupled receptors. *Int J Cancer.* 2021; 149(12): 2116-24.
121. *Ubl F.M., Chen S., O'Sullivan D., Edwards-Hicks J., Richter G., Haring E., et al.* Metabolic reprogramming of donor T cells enhances graft-versus-leukemia effects in mice and humans. *Sci Transl Med.* 2020; 12(567).
122. *Ying C., Jin C., Zeng S., Chao M., Hu X.* Alkalinization of cellular pH leads to cancer cell death by disrupting autophagy and mitochondrial function. *Oncogene.* 2022; 41(31): 3886-97.