

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

им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)

ОЩЕЛАЧИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА

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

ALKALIZATION THERAPY IN CANCER TREATMENT

А.А. Богданов

Кандидат физико-математических наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,
197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68А, Лит. А.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.

Ан.А. Богданов

научный сотрудник «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0002-0824-6633.

В.М. Моисеенко

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор,
директор СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

A.A. Bogdanov

PhD, Deputy director for science, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov,
197758, Saint Petersburg, p. Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.

An.A. Bogdanov

Researcher, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov,
ORCID: 0000-0002-0824-6633.

V.M. Moiseyenko

Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Professor, DSc, PhD, MD, Director,
St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov.
ORCID: 0000-0003-4807-7915.

Закисленность опухоли является ее ключевым свойством, способствующим прогрессированию рака, и возникает из-за метаболических изменений, гипоксии и особенностей микроокружения. Ощелачивающая терапия направлена на нейтрализацию закисленного микроокружения опухоли с использованием алкализующих агентов – таких, как гидрокарбонат натрия. Исследования показывают, что ощелачивающая терапия может улучшать эффективность стандартных методов лечения, таких, как химиотерапия, и повышать общую выживаемость пациентов. Однако несмотря на обнадеживающие результаты, в научном сообществе сохраняется скептицизм из-за недостатка надежных данных и низкой коммерческой привлекательности таких методов. Данная работа анализирует существующие клинические данные по применению ощелачивающей терапии в онкологии. Также обсуждаются возможные механизмы действия ощелачивающей терапии рака.

Ключевые слова: закисленность опухоли, ощелачивающая терапия, гидрокарбонат натрия.

* Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-15-00297, <https://rscf.ru/project/24-15-00297/>.

Tumor acidosis is a key characteristic that contributes to cancer progression, arising from metabolic changes, hypoxia, and the properties of the tumor microenvironment. Alkalinizing therapy aims to neutralize the acidic tumor microenvironment using alkalinizing agents such as sodium bicarbonate. Research indicates that alkalinizing therapy can enhance the efficacy of standard treatments like chemotherapy and improve overall patient survival. However, despite promising results, skepticism within the scientific community persists due to a lack of reliable data and low commercial appeal of such methods. This paper analyzes existing clinical data on the application of alkalinizing therapy in oncology and discusses potential mechanisms of action for this treatment approach.

Key words: *Tumor acidosis, Alkalinizing therapy, Sodium bicarbonate.*

Введение

Закисленность опухоли является характерным признаком рака и возникает в результате нескольких биологических механизмов, включающих измененный метаболизм, гипоксию и свойства микроокружения опухоли. Раковые клетки демонстрируют метаболический сдвиг в сторону гликолиза даже в присутствии кислорода (аэробный гликолиз, эффект Варбурга), что приводит к высокому производству и секреции молочной кислоты (пары лактат-протон), вызывая внеклеточное закисление [1, 2]. Этот метаболический сдвиг усугубляется гипоксическими состояниями, обычно встречающимися в опухолях, что еще больше способствует синтезу молочной кислоты. Также это изменение кислотно-щелочного баланса, при котором возникает обратный градиент pH у злокачественных клеток (величина внутриклеточного pH больше величины внеклеточного pH), способствует различным «господствующим» характеристикам опухолевых клеток – усиленной пролиферации, «выключению» апоптоза, инвазивности, метастатическому потенциалу, агрессивности, уклонению от иммунного ответа и резистентности к лечению. Закисленное микроокружение опухоли создает положительную обратную связь для канцерогенеза и стимулирует отбор определенных фенотипов клеток, которые могут выживать в этой среде. Ацидоз был признан ключевой химической характеристикой микроокружения опухоли, и реакция на него дает раковым клеткам конкурентное преимущество над организмом. Понимание основ этого преимущества и поиск способов терапевтического использования закисленности опухоли являются активной областью исследований. Ощелачивающая терапия (ОщТ) рака, направленная на нейтрализацию/подщелачивание закисленного микроокружения опухоли за счет перорального или парентерального введения алкализующих агентов, может применяться совместно со стандартными видами противоопухолевой терапии и имеет большой потенциал [1, 3–7].

В частности, исследования на животных показали, что пероральное введение гидрокарбоната натрия и других буферных агентов повышает эффективность доxorубина и митоксантрона [8, 9], препятствует инвазии и метастазированию, но не оказывает влияния на развитие первичных опухолей [10–15],

повышает эффективность моноклональных анти-тел-ингибиторов точек иммунного контроля [16, 17]. Парентеральное введение ощелачивающих агентов также показало эффективность в доклинических исследованиях. Например, подкожное введение 1 раз в 2 дня раствора гидрокарбоната натрия вокруг опухолевого узла подавляло рост модельной опухоли рака молочной железы 4T1 [18]. В наших исследованиях было показано, что однократная изолированная перфузия 4% раствором гидрокарбоната натрия конечности крысы с трансплантатом лимфосаркомы Плисса приводит к увеличению медианы выживаемости животных до 17 дней с момента перевивки опухоли по сравнению с 13 днями для животных, не получавших перфузию или получавших перфузию физиологическим раствором хлорида натрия [19]. Также мы показали, что однократная интраперитонеальная перфузия мышей с асцитной формой карциномы Эрлиха приводит к увеличению медианы выживаемости животных до 30 дней с момента перевивки опухоли по сравнению с 18 днями для животных, получивших перфузию физиологическим раствором хлорида натрия и 14 днями у животных, не получивших перфузии [20].

Но почему научные и медицинские сообщества в основном выражают скептицизм по поводу использования ОщТ для лечения рака [21]? Текущее состояние исследований в этой области показывает, что противоопухолевые, антиметастатические и иммунотерапевтические эффекты ОщТ в основном изучались как явление [1, 22, 23]. Отсутствует интерес со стороны фармацевтических компаний, в первую очередь, из-за низкой стоимости таких препаратов, как гидрокарбонат натрия [24], по сравнению с химиотерапевтическими, таргетными или иммунотерапевтическими препаратами. Кроме того, скептицизм в научном и медицинском сообществе обусловлен «народным» использованием пищевой соды и наличием недостоверной информации в Интернете в совокупности с отсутствием в большинстве случаев личных знаний о механизмах закисления опухолей и возможностях ОщТ, что связано с ограниченной доступностью надежных данных. В настоящей работе мы хотим обсудить имеющиеся клинические данные применения ОщТ рака и потенциальные механизмы ее действия.

Клиническое применение ощелачивающей терапии рака

Первые клинические исследования перорального применения щелачивающего раствора гидрокарбоната натрия у пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, направленные на повышение терапевтического ответа и снижение болевого синдрома, оказались неудачными в результате появления плохих вкусовых ощущений и расстройств желудочно-кишечного тракта, что приводило к плохому соблюдению режима приема препарата [25]. Тем не менее на сегодняшний день описаны исследования успешного клинического применения двух видов ОщТ рака.

В первом случае ОщТ представляла собой сочетание щелачивающей диеты (большое количество фруктов и овощей, основной источник белка – морская рыба, минимизация мяса и молочных продуктов) и перорального применения гидрокарбоната натрия и/или цитрата натрия и калия [26]. В сравнительном исследовании пациентов с распространенным раком поджелудочной железы, получавших либо стандартную химиотерапию (ХТ) в сочетании с ОщТ, либо только ХТ, медиана общей выживаемости (ОВ) была значительно выше (15,4 месяца против 10,8 месяца; $p < 0,005$), а средний рН мочи был значительно выше в группе ХТ+ОщТ по сравнению с группой ХТ ($6,80 \pm 0,71$ против $6,38 \pm 0,85$; $p < 0,05$). Эти данные позволили предположить, что ОщТ способствовала повышению рН мочи, что являлось маркером общей алкализации организма. ОщТ действовала как системная буферная терапия и оказывала синергетический эффект с ХТ, что приводило к увеличению продолжительности жизни пациентов [27]. В ретроспективном исследовании [28] пациенты, у которых был диагностирован рак поджелудочной железы 4 стадии, получавшие ОщТ в сочетании со стандартной терапией, были разделены на 3 группы в зависимости от среднего рН мочи. В целом было проанализировано 98 пациентов, медиана ОВ с момента постановки диагноза составила 13,2 месяца (95% доверительный интервал (ДИ)=9,7–16,1 месяца). В группе пациентов со средним значением рН мочи 7,5 и выше медиана ОВ составила 29,9 месяца (95% ДИ=9,1–38,7) по сравнению с 15,2 месяцами (95% ДИ 10,1–21,2) для группы пациентов, у которых средние значения рН мочи составили от 6,5 до 7,5, и 8,0 месяцами (95% ДИ=5,6–15,5) в группе пациентов, у которых средние значения рН мочи были ниже 6,5. Это продемонстрировало тенденцию к более длительной ОВ у пациентов с более высокими значениями рН мочи ($p = 0,039$). В другом ретроспективном исследовании пациенты с гепатоцеллюлярной карциномой, получавшие ОщТ, были разделены на 2 группы: со средними значениями рН мочи $\geq 7,0$ и $< 7,0$ после терапии [29]. Было показано, что медиана ОВ с начала ОщТ в группе пациентов с рН мочи $\geq 7,0$ не была достигнута ($n = 12$, 95% ДИ=3,0–

не достигнуто), что являлось лучшим результатом по сравнению с группой пациентов с рН $< 7,0$ (15,4 месяца, $n = 17$, 95% ДИ=5,8– не достигнуто, $p < 0,05$). В наблюдательном исследовании [30] пациентов с мелкоочаговым раком легкого применение ОщТ в комбинации с внутривенным введением витамина С и ХТ (группа вмешательства) сравнивали с применением только ХТ (контрольная группа). Было показано, что средний рН мочи основной группы был значительно выше, чем в контрольной группе ($7,32 \pm 0,45$ против $6,44 \pm 0,74$; $p < 0,05$). Медиана ОВ в группе ОщТ составила 44,2 месяца (95% ДИ=22,0 – не достигнуто) по сравнению с 17,7 месяцами для контрольной группы (95% ДИ=13,5 – не достигнуто; $p < 0,05$).

Во втором случае ОщТ представляла собой парентеральное введение щелачивающего раствора гидрокарбоната натрия. Описано клиническое исследование эффективности 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 [31]. В недавнем клиническом наблюдении было показано, что 46-летний мужчина с синдромом Доге-Поттера, вторичным к метастатическим солитарным фиброзным опухолям печени и поджелудочной железы, достиг клинического излечения от гипогликемии и контроля метастатических очагов в печени после получения шести процедур трансартериальной химиоэмболизации в комбинации с введением раствора гидрокарбоната натрия [32]. Нами был описан клинический случай ОщТ пациентки с распространенным раком яичников, канцероматозом и злокачественным асцитом, резистентной к предыдущим линиям ХТ, включавшим терапию доксорубицином [20]. При поступлении на лечение уровень онкомаркера СА-125 у пациентки превышал значение 5500 ед/мл. Значения рН асцитической жидкости и мочи составляли 7,41 и 5,0 соответственно. Пациентка получила 2 серии интраперитонеальных перфузий 1% раствором гидрокарбоната натрия и 2 курса доксорубицина в период проведения перфузий. Было отмечено значительное снижение уровня онкомаркера СА-125 до 2200 ед/мл, и исчезновение асцита без дальнейшего накопления. Во время ОщТ мы наблюдали как системную, так и локальную алкализацию – рН крови достигал и мог превышать до 0,05 единиц значения верхней границы нормы 7,45, значения рН мочи достигали 9, а значения рН асцитической жидкости составляли порядка 8. Также во время терапии было отмечено снижение концентрации белка в асцитической жидкости с исходно высоких значений более 80 г/л ниже предела обнаружения (менее 8 г/мл). Кроме того, в процессе терапии концентрация лактата в крови вернулась к

нормальным значениям 0,7–2,5 ммоль/л (концентрация лактата в крови до начала терапии составляла более 3,1 ммоль/л). При этом медианное значение глюкозы в крови составило 6,295 ммоль/л. На протяжении примерно двух месяцев наблюдения после ОщТ уровень СА-125 составлял около 2200 ед/мл. Контрольное КТ-сканирование показало стабилизацию перитонеального карцероматоза и лимфаденопатического процесса, а также исчезновение асцита [20].

Имеющихся клинических результатов применения ОщТ рака все еще недостаточно для включения ее в клинические рекомендации. Необходимо продолжение исследований и организация полноценных мультицентровых клинических испытаний. С другой стороны, на текущий момент, за счет чего конкретно может быть эффективна ОщТ рака. Существуют лишь общие рассуждения и гипотезы, однако получение четких представлений требует серьезных и систематических научных изысканий. Далее мы сделаем предположения о возможных механизмах действия ОщТ рака.

Предполагаемые механизмы действия ощелачивающей терапии рака

В первую очередь необходимо сказать о потенциальном механизме эффективности ОщТ при ХТ. Данный эффект в случае применения препаратов, являющихся слабыми основаниями (например, доксорубицина), объясняется эффектом «захвата ионов» [8, 33, 34]. Клеточная мембрана является полупроницаемой: неполярные липофильные молекулы проходят свободно, в то время как заряженные водорастворимые молекулы испытывают трудности с проникновением через мембрану. В условиях закисленного микроокружения химиотерапевтические препараты, представляющие собой слабые основания, становятся протонированными, положительно заряженными молекулами. Заряженная (ионизированная) форма молекулы не может легко пересекать клеточную мембрану. Устанавливается равновесие между заряженными и незаряженными формами препарата с каждой стороны мембраны, основанное на рН и рКа. Большая часть препарата оказывается в ионизированной, изолированной форме в закисленной внеклеточной среде. Это снижает количество препарата, которое может попасть в клетку и достичь внутриклеточных мишеней, что снижает его эффективность. Кроме того, проникающий в клетку препарат может оказаться в ловушке в закисленных эндосомах и лизосомах. Эти органеллы имеют сильноокислую внутреннюю среду благодаря протонным насосам. Кислый рН вызывает ионизацию слабых оснований, что препятствует их выходу из эндосом. Ионизированный препарат не может достичь цитоплазматических мишеней, что снова снижает его эффективность [35, 36]. Учитывая, что ощелачивание внеклеточной среды приводит не только к увеличению внеклеточного рН, но и

внутриклеточного рН [37], участие ОщТ в регуляции механизма «захвата ионов» кажется очевидным. Более того, при сформировавшейся резистентности к уже используемому препарату, являющемуся слабым основанием, ощелачивание способствует восстановлению чувствительности к нему опухолевых клеток за счет того, что увеличивается количество препарата, проникающего в клетки, то есть его внутриклеточная доза [1, 20].

Однако вопрос, способна ли ОщТ в режиме перорального приема ощелачивающих агентов привести к достаточным изменениям внеклеточного и внутриклеточного рН для увеличения эффективности химиопрепаратов или для собственного потенциального противоопухолевого эффекта, является обсуждаемым. Приведенные клинические результаты свидетельствуют в пользу такой возможности. В то же время было выполнено математическое моделирование, согласующееся с экспериментальными наблюдениями *in vivo*, которое показало, что при пероральном применении гидрокарбоната натрия в безопасных дозах в опухоли происходит повышение внеклеточного рН с 7,0 до 7,07 у мышей и с 7,0 до 7,04 у человека [38]. Ответ на вопрос, верны ли эти данные и/или достаточны ли такие изменения для объяснения получаемых клинических эффектов, требует дальнейших исследований. Но несомненным является тот факт, что ОщТ в парентеральном режиме должно приводить к существенно большим локальным сдвигам кислотно-основного состояния опухоли [20]. За счет каких механизмов тогда может возникать потенциальный противоопухолевый эффект?

Как уже было отмечено, ощелачивание внеклеточной среды также приводит к увеличению внутриклеточного рН [37]. То есть внутриклеточная среда, щелочная по отношению к внеклеточной среде, становится еще более щелочной за счет введения в систему избытка гидрокарбоната натрия, что приводит к гибели опухолевых клеток. В частности, было показано, что сверхощелачивание внутриклеточного пространства ионами гидрокарбоната натрия снижает градиент рН, мембранный потенциал и протонную силу на внутренней митохондриальной мембране. Нарушение окислительного фосфорилирования из-за коллапса протонной силы приводит к значительному увеличению уровня аденозинмонофосфата (АМФ), который активирует аутофагию, опосредованную АМФ-активируемой протеинкиназой. Но процесс аутофагии в конечном итоге сам блокируется повышением внутриклеточного рН, снижением окислительного фосфорилирования и ингибированием протонного насоса лизосом при щелочных условиях. Гидрокарбонат натрия также вызывает устойчивую проницаемость и повреждение митохондрий [37]. Таким образом, ОщТ может приводить к прямому цитотоксическому эффекту за счет физико-химических изменений внутриклеточной среды.

Концепция прямого цитотоксического действия гидрокарбоната натрия также хорошо согласуется с механизмами недавно обнаруженного нового типа клеточной гибели – алкалптоза. Алкалптоз (рН-зависимая форма регулируемого некроза) является формой регулируемой клеточной гибели, вызванной внутриклеточной алкализацией, которая не требует активации традиционных эффекторов клеточной гибели – таких, как каспазы, токсические липиды и пр. Считается, что активация алкалптоза химическими соединениями имеет значительный потенциал для терапии солидных опухолей, в частности, протоковой аденокарциномы поджелудочной железы [39, 40]. Основные молекулярные механизмы и пути регуляции алкалптоза на сегодня плохо исследованы. Известно, что к ним имеют отношение ацетат-активирующий фермент ACSS2 [41], ATP6V0D1 [42], HMGV1 [43] и активация NF-κB [44]. Понимание механизмов алкалптоза может дать новые идеи для разработки таргетной противоопухолевой терапии. Однако важно отметить, что внутриклеточная алкализация с помощью гидрокарбоната натрия по сути приводит к такому же типу клеточной гибели, как и химически индуцированный алкалптоз, просто пропуская каскад молекулярных биохимических реакций, предшествующий защелачиванию. Иначе говоря, наблюдаемые противоопухолевые эффекты применения ОщТ могут являться следствием прямого цитотоксического действия за счет индукции регулируемой клеточной гибели.

Помимо этого, молочная кислота, побочный продукт гликолиза, является регулятором клеточного цикла, перестраивающим комплекс стимуляции анафазы (APC/C), ответственный за стимуляцию своевременного разрушения белков клеточного цикла и эффективный выход из митоза в пролиферирующих клетках человека. Было показано, что накопленная молочная кислота напрямую регулирует функцию APC/C, контролируя клеточный цикл и пролиферацию, сигнализируя о достижении состояния насыщения питательными веществами, необходимого для инициации деления клеток [45]. Гидрокарбонат натрия или алкализация снижают ацидоз, индуцированный молочной кислотой, и приводят к лактозису, то есть избытку не самой молочной кислоты, а ее солей – например, лактата натрия, калия и пр. Это означает, что концентрация протонов уменьшается, что, в свою очередь, нарушает функциональное действие пары лактат-протон (молочной кислоты), в том числе снижая ее транспорт через транспортеры монокарбоксилатов (MCT) [46]. Более того, имеются данные о том, что нарушение функционального действия пары лактат-протон за счет алкализации гидрокарбонатом натрия в опухоли приводит к максимальному росту гликолитической активности раковых клеток. Следствием этого является истощение уровня глюкозы в опухоли и глюкозная недостаточность, в конечном

итоге способная приводить к гибели злокачественных клеток [18, 46]. Таким образом ОщТ может иметь противоопухолевый эффект за счет изменения метаболизма опухолевых клеток.

Также не вызывает сомнений, что ОщТ может приводить к улучшению противоопухолевого иммунного ответа. В частности, было показано, что введение гидрокарбоната натрия способствует метаболическому перепрограммированию и восстановлению энергетически истощенных Т-лимфоцитов и обращает ингибирующий эффект на них молочной кислоты [47].



Рис. 1. Предполагаемые механизмы противоопухолевого действия ощелачивающей терапии

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что противоопухолевое действие ОщТ обусловлено:

- усилением эффекта ХТ для препаратов, являющихся слабыми основаниями, за счет механизма «захвата ионов»;
- цитотоксическим действием ощелачивающих агентов, в частности, гидрокарбоната натрия, за счет изменения физико-химических характеристик внутриклеточной среды и микроокружения, приводящих к инициации и остановки процессов аутофагии и запуску алкалптоза;
- уменьшением ацидоза, вызванного накоплением молочной кислоты, за счет нарушения транспорта пары лактат-протон;

- нарушением функционального действия пары лактат-протон, приводящей к увеличению скорости гликолиза и истощению глюкозы;
- улучшением противоопухолевого иммунного ответа.

Заключение

Ощелачивающая терапия рака представляет собой перспективную дополнительную модальность для лечения злокачественных новообразований. Этот подход может применяться как сам по себе, так и в комбинации со стандартными методами противо-

опухолевой терапии. Несмотря на то, что механизмы действия ощелачивающей терапии на сегодняшний день еще недостаточно изучены, она обладает большим инновационным потенциалом. Этот подход позволяет рассматривать терапию злокачественных новообразований с другой точки зрения, учитывая их измененные метаболические и энергетические свойства. Ощелачивающая терапия доступна и демонстрирует положительные результаты в клинической практике. Дальнейшие исследования в этой области крайне необходимы, поскольку они могут привести к значительным достижениям в лечении рака.

Список литературы

1. Bogdanov A., Bogdanov A., Chubenko V., Volkov N., Moiseenko F., Moiseyenko V. Tumor acidity: From hallmark of cancer to target of treatment // *Front Oncol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 979154.
2. Corbet C., Feron O. Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat // *Nature Reviews Cancer.* – 2017. – Vol. 17, № 10. – P. 577–593.
3. Blaszczyk W., Suietach P. What do cellular responses to acidity tell us about cancer? // *Cancer and Metastasis Reviews.* – 2021. – Vol. 40, № 4. – P. 1159–1176.
4. Boedtkjer E., Pedersen S.F. The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer // *Annu Rev Physiol.* – 2020. – Vol. 82. – P. 103–126.
5. Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H. Effects of alkalization therapy on hepatocellular carcinoma: a retrospective study // *Frontiers in Oncology.* – 2023. – Vol. 13.
6. McGillen J.B., Gaffney E.A., Martin N.K., Maini P.K. A general reaction–diffusion model of acidity in cancer invasion // *Journal of Mathematical Biology.* – 2014. – Vol. 68, № 5. – P. 1199–1224.
7. Alfarouk K.O., Muddathir A.K., Shayoub M.E.A. Tumor Acidity as Evolutionary Spite // *Cancers.* – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 408–414.
8. 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. – Vol. 66, № 7. – P. 1207–18.
9. 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. – Vol. 66, № 7. – P. 1219–29.
10. Robey I.F., Baggett B.K., Kirkpatrick N.D., Roe D.J., Dosescu 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. – Vol. 69, № 6. – P. 2260–8.
11. 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. – Vol. Suppl 1, № 4.
12. 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. – Vol. 77, № 9. – P. 2242–2254.
13. Ibrahim-Hashim A., Cornell H.H., Abraham D., Lloyd M., Bui M., Gillies R.J., Gatenby R.A. Systemic buffers inhibit carcinogenesis in TRAMP mice // *J Urol.* – 2012. – Vol. 188, № 2. – P. 624–31.
14. Ibrahim Hashim A., Cornell H.H., Coelho Ribeiro Mde L., Abraham 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. – Vol. 28, № 8. – P. 841–9.
15. Ibrahim-Hashim A., Abraham 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. – Vol. 6, № 7. – P. 1720–1729.
16. 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. – Vol. 76, № 6. – P. 1381–90.
17. Ando H., Emam S.E., Kawaguchi Y., Shimizu T., Ishima Y., Esbima K., Isbida 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. – Vol. 44, № 6. – P. 844–852.
18. Xie J., Wu H., Dai C., Pan Q., Ding Z., Hu D., Ji B., Luo Y., Hu X. Beyond Warburg effect – dual metabolic nature of cancer cells // *Scientific Reports.* – 2014. – Vol. 4, № 1. – P. 4927.

19. 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. – Vol. 49, № 8. – P. 541–549.
20. Bogdanov A., Verlov N., Bogdanov A., Burdakov V., Semileto V., Egorenkov V., Volkov N., Moiseyenko V. Tumor alkalization therapy: misconception or good therapeutics perspective? – the case of malignant ascites // *Frontiers in Oncology*. – 2024. – Vol. 14.
21. Grimes D.R., O'Riordan E. Starving cancer and other dangerous dietary misconceptions // *The Lancet Oncology*. – 2023. – Vol. 24, № 11. – P. 1177–1178.
22. Богданов А., Богданов А., Моисеенко В. Алкализация опухолевого микроокружения: есть ли перспективы в качестве мишени терапии? // *Практическая онкология*. – 2022. – Т. 23, № 3. – С. 143–159.
23. Богданов А., Богданов А. Кислотно-основное состояние в регуляции опухолевого роста: значение для клинициста // *Практическая онкология*. – 2021. – Т. 22, № 3. – С. 193–203.
24. Witham M.D., Band M., Ahmed A., Almond M.K., Balasubramaniam G., Basnayake K., Bhatnagar D., Chan A., Chong H.Y., Donnan P.T., Duncan N., Hampson G., Hu M.K., Kalra P.A., Kennedy G., Kirk A., Lamb E.J., Lambie S., Littleford R., McNamee P., Mishra B., Mitra S., Nicholas J., Plews D., Rauchhaus P., Soiza R.L., Stevens P.E., Sumukadas D., Tse W., Warwick G., Wilkie M., Winnett G., Avenell A., The Bi C. s. g. Clinical and cost-effectiveness of oral sodium bicarbonate therapy for older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (BiCARB): a pragmatic randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *BMC Medicine*. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 91.
25. Pilot C., Mahipal A., Gillies R.J. Buffer Therapy - Buffer Diet // *Journal of Nutrition and Food Sciences*. – 2018. – Vol. 8. – P. 1–5.
26. Wada H., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H. Meaning and Significance of “Alkalization Therapy for Cancer” // *Front Oncol*. – 2022. – Vol. 12. – P. 920843.
27. Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H. Exploring the Potential Use of Natural Products Together with Alkalization in Cancer Therapy // *Pharmaceutics*. – 2024. – Vol. 16, № 6. – P. 787.
28. Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H. Potential of Alkalization Therapy for the Management of Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Study // *Cancers (Basel)*. – 2023. – Vol. 16, № 1.
29. Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H. Effects of alkalization therapy on hepatocellular carcinoma: a retrospective study // *Front Oncol*. – 2023. – Vol. 13. – P. 1179049.
30. Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H. Improved Chemotherapy Outcomes of Patients With Small-cell Lung Cancer Treated With Combined Alkalization Therapy and Intravenous Vitamin C // *Cancer Diagn Progn*. – 2021. – Vol. 1, № 3. – P. 157-163.
31. 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. – Vol. 5.
32. Jin K., Zhong S., Lin L., Wu J., Wang Y., Cui W., Gu W., Chao M., Song X. Targeting-intratumoral-lactic-acidosis transcatheter-arterial-chemoembolization for non-islet cell tumor hypoglycemia secondary to a liver metastatic solitary fibrous tumor: A case report and literature review // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – P. 955687.
33. Gerweck L.E., Vijayappa S., Kozin S. Tumor pH controls the in vivo efficacy of weak acid and base chemotherapeutics // *Mol Cancer Ther*. – 2006. – Vol. 5, № 5. – P. 1275-9.
34. Trédan O., Galmarini C.M., Patel K., Tannock I.F. Drug resistance and the solid tumor microenvironment // *J Natl Cancer Inst*. – 2007. – Vol. 99, № 19. – P. 1441-54.
35. Wojtkowiak J.W., Verduzco D., Schramm K.J., Gillies R.J. Drug resistance and cellular adaptation to tumor acidic pH microenvironment // *Mol Pharm*. – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 2032-8.
36. Koltai T. The complex relationship between multiple drug resistance and the tumor pH gradient: a review // *Cancer Drug Resist*. – 2022. – Vol. 5, № 2. – P. 277–303.
37. Ying C., Jin C., Zeng S., Chao M., Hu X. Alkalization of cellular pH leads to cancer cell death by disrupting autophagy and mitochondrial function // *Oncogene*. – 2022. – Vol. 41, № 31. – P. 3886–3897.
38. Martin N.K., Robey I.F., Gaffney E.A., Gillies R.J., Gatenby R.A., Maini P.K. Predicting the safety and efficacy of buffer therapy to raise tumour pH: an integrative modelling study // *Br J Cancer*. – 2012. – Vol. 106, № 7. – P. 1280-7.
39. Liu J., Kuang F., Kang R., Tang D. Alkaliptosis: a new weapon for cancer therapy // *Cancer Gene Therapy*. – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 267–269.
40. Song X., Zhu S., Xie Y., Liu J., Sun L., Zeng D., Wang P., Ma X., Kroemer G., Bartlett D.L., Billiar T.R., Lotze M.T., Zeb H.J., Kang R., Tang D. JTC801 Induces pH-dependent Death Specifically in Cancer Cells and Slows Growth of Tumors in Mice // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 154, № 5. – P. 1480–1493.
41. Que D., Kuang F., Kang R., Tang D., Liu J. ACS2-mediated NF- κ B activation promotes alkaliptosis in human pancreatic cancer cells // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 1483.
42. Chen F., Zhu S., Kang R., Tang D., Liu J. ATP6V0D1 promotes alkaliptosis by blocking STAT3-mediated lysosomal pH homeostasis // *Cell Reports*. – 2023. – Vol. 42, № 1.
43. Fang X., Dai E., Bai L., Liu J., Kang R., Zhao Y., Han L., Tang D. The HMGB1-AGER-STING1 pathway mediates the sterile inflammatory response to alkaliptosis // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2021. – Vol. 560. – P. 165–171.
44. Zhu S., Liu J., Kang R., Yang M., Tang D. Targeting NF- κ B-dependent alkaliptosis for the treatment of venetoclax-resistant acute myeloid leukemia cells // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2021. – Vol. 562. – P. 55–61.

45. Liu W., Wang Y., Bozi L.H.M., Fischer P.D., Jedrychowski M.P., Xiao H., Wu T., Darabedian N., He X., Mills E.L., Burger N., Shin S., Reddy A., Sprenger H.G., Tran N., Winther S., Hinsbaw S.M., Shen J., Seo H.S., Song K., Xu A.Z., Sebastian L., Zhao J.J., Dbe-Paganon S., Che J., Gygi S.P., Arthanari H., Chouchani E.T. Lactate regulates cell cycle by remodelling the anaphase promoting complex // *Nature*. – 2023. – Vol. 616, № 7958. – P. 790–797.

46. Hu X., Chao M., Wu H. Central role of lactate and proton in cancer cell resistance to glucose deprivation and its clinical translation // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2017. – Vol. 2, № 1. – P. 16047.

47. Uhl 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. – Vol. 12, № 567.

References

1. Bogdanov A., Bogdanov A., Chubenko V., Volkov N., Moiseenko F., Moiseyenko V. Tumor acidity: From hallmark of cancer to target of treatment. *Front Oncol*. 2022; 12: 979154.

2. Corbet C., Feron O. Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. *Nature Reviews Cancer*. 2017; 17(10): 577-93.

3. Blaszcak W., Swietach P. What do cellular responses to acidity tell us about cancer? *Cancer and Metastasis Reviews*. 2021; 40(4): 1159-76.

4. Boedtker E., Pedersen S.F. The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer. *Annu Rev Physiol*. 2020; 82: 103-26.

5. Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H. Effects of alkalization therapy on hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Front Oncol*. 2023; 13.

6. McGillen J.B., Gaffney E.A., Martin N.K., Maini P.K. A general reaction-diffusion model of acidity in cancer invasion. *Journal of Mathematical Biology*. 2014; 68(5): 1199-224.

7. Alfarouk K.O., Muddathir A.K., Shayoub M.E.A. Tumor Acidity as Evolutionary Spite. *Cancers*. 2011; 3(1): 408-14.

8. Maboney B.P., Raghunand 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.

9. Raghunand 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.

10. Robey I.F., Baggett B.K., Kirkpatrick N.D., Roe D.J., Dosesco J., Sloane B.F., et al. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. *Cancer Res*. 2009; 69(6): 2260-8.

11. Ibrahim-Hashim A., Wojtkowiak J.W., de Lourdes Coelho Ribeiro M., Estrella V., Bailey K.M., Cornell H.H., et al. Free Base Lysine Increases Survival and Reduces Metastasis in Prostate Cancer Model. *J Cancer Sci Ther*. 2011; Suppl 1(4).

12. 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.

13. Ibrahim-Hashim A., Cornell 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.

14. Ibrahim Hashim A., Cornell 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. Xie J., Wu H., Dai C., Pan Q., Ding Z., Hu D., et al. Beyond Warburg effect – dual metabolic nature of cancer cells. *Scientific Reports*. 2014; 4(1): 4927.

19. 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.

20. Bogdanov A., Verlov N., Bogdanov A., Burdakov V., Semiletov V., Egorenkov V., et al. Tumor alkalization therapy: misconception or good therapeutics perspective? – the case of malignant ascites. *Front Oncol*. 2024; 14.

21. Grimes D.R., O'Riordan E. Starving cancer and other dangerous dietary misconceptions. *The Lancet Oncology*. 2023; 24(11): 1177-8.

22. [Bogdanov A., Bogdanov An., Moiseyenko V. Alkalinization of the tumor microenvironment: are there prospects as a therapeutic objective? *Practical Oncology*. 2022; 23(3): 143-59 (In Russ.)].

23. [Bogdanov A., Bogdanov An. Acid-base balance in the regulation of tumor growth: value for the clinicians. *Practical Oncology*. 2021; 22(3): 193-203 (In Russ.)].

24. *Witham M.D., Band M., Ahmed A., Almond M.K., Balasubramaniam G., Basnayake K., et al.* Clinical and cost-effectiveness of oral sodium bicarbonate therapy for older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (BiCARB): a pragmatic randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Medicine*. 2020; 18(1): 91.
25. *Pilot C., Mabipal A., Gillies R.J.* Buffer Therapy - Buffer Diet. *Journal of Nutrition and Food Sciences*. 2018; 8: 1-5.
26. *Wada H., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H.* Meaning and Significance of "Alkalinization Therapy for Cancer". *Front Oncol*. 2022; 12: 920843.
27. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H.* Exploring the Potential Use of Natural Products Together with Alkalinization in Cancer Therapy. *Pharmaceutics*. 2024; 16(6): 787.
28. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Okamoto T., Wada H.* Potential of Alkalinization Therapy for the Management of Metastatic Pancreatic Cancer: A Retrospective Study. *Cancers (Basel)*. 2023; 16(1).
29. *Isowa M., Hamaguchi R., Narui R., Morikawa H., Wada H.* Effects of alkalinization therapy on hepatocellular carcinoma: a retrospective study. *Front Oncol*. 2023; 13: 1179049.
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. *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.
32. *Jin K., Zhong S., Lin L., Wu J., Wang Y., Cui W., et al.* Targeting-intratumoral-lactic-acidosis transcatheter-arterial-chemoembolization for non-islet cell tumor hypoglycemia secondary to a liver metastatic solitary fibrous tumor: A case report and literature review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 955687.
33. *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.
34. *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.
35. *Wojtkowiak J.W., Verduzco D., Schramm K.J., Gillies R.J.* Drug resistance and cellular adaptation to tumor acidic pH microenvironment. *Mol Pharm*. 2011; 8(6): 2032-8.
36. *Koltai T.* The complex relationship between multiple drug resistance and the tumor pH gradient: a review. *Cancer Drug Resist*. 2022; 5(2): 277-303.
37. *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.
38. *Martin N.K., Robey I.F., Gaffney E.A., Gillies R.J., Gatenby R.A., Maini P.K.* Predicting the safety and efficacy of buffer therapy to raise tumour pH: an integrative modelling study. *Br J Cancer*. 2012; 106(7): 1280-7.
39. *Liu J., Kuang F., Kang R., Tang D.* Alkaliptosis: a new weapon for cancer therapy. *Cancer Gene Therapy*. 2020; 27(5): 267-9.
40. *Song X., Zhu S., Xie Y., Liu J., Sun L., Zeng D., et al.* JTC801 Induces pH-dependent Death Specifically in Cancer Cells and Slows Growth of Tumors in Mice. *Gastroenterology*. 2018; 154(5): 1480-93.
41. *Que D., Kuang F., Kang R., Tang D., Liu J.* ACSS2-mediated NF- κ B activation promotes alkaliptosis in human pancreatic cancer cells. *Scientific Reports*. 2023; 13(1): 1483.
42. *Chen F., Zhu S., Kang R., Tang D., Liu J.* ATP6V0D1 promotes alkaliptosis by blocking STAT3-mediated lysosomal pH homeostasis. *Cell Reports*. 2023; 42(1).
43. *Fang X., Dai E., Bai L., Liu J., Kang R., Zhao Y., et al.* The HMGB1-AGER-STING1 pathway mediates the sterile inflammatory response to alkaliptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021; 560: 165-71.
44. *Zhu S., Liu J., Kang R., Yang M., Tang D.* Targeting NF- κ B-dependent alkaliptosis for the treatment of venetoclax-resistant acute myeloid leukemia cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021; 562: 55-61.
45. *Liu W., Wang Y., Bozi L.H.M., Fischer P.D., Jedrychowski M.P., Xiao H., et al.* Lactate regulates cell cycle by remodelling the anaphase promoting complex. *Nature*. 2023; 616(7958): 790-7.
46. *Hu X., Chao M., Wu H.* Central role of lactate and proton in cancer cell resistance to glucose deprivation and its clinical translation. *Signal Transduct Target Ther*. 2017; 2(1): 16047.
47. *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).