

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

(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ СОСТОЯНИЕ В РЕГУЛЯЦИИ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ КЛИНИЦИСТА

А.А. Богданов, Ан.А. Богданов

ACID-BASE BALANCE IN THE REGULATION OF TUMOR GROWTH: VALUE FOR THE CLINICIANS

А.А. Богданов

К.ф.-м.н., заместитель директора по научной работе ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)».

*197758, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 68 А, Лит. А.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.*

Ан.А. Богданов

Младший научный сотрудник.

А.А. Bogdanov

PhD, Deputy director for science, Saint Petersburg Clinical Research and Practical Centre for Specialized Types of Medical Care (Oncological).

*197758, Saint Petersburg, Pesocbny, Leningradskaya str., 68A, Lit. A.
ORCID: 0000-0002-7887-4635.*

Ан.А. Bogdanov

Junior researcher.

Ацидоз опухоли влияет на каждую стадию развития рака, от дисплазии до полномасштабного метастатического заболевания. Стратегии выживания злокачественных клеток в условиях кислого микроокружения и инверсии градиента pH способствуют устойчивости к химиотерапии, радиотерапии и иммунотерапии, подавляют противоопухолевый иммунный ответ. Необходимо учитывать низкий pH микроокружения как при диагностике, так и при выборе наиболее оптимальной схемы лечения. Требуется развитие методов неинвазивного измерения pH опухоли, методов прямой и косвенной коррекции ацидоза, новых pH-активированных и pH-направленных лекарственных средств. В настоящей работе рассмотрены некоторые аспекты, связанные с измененным кислотно-основным состоянием опухоли, которые могут быть значимы для клинициста.

Ключевые слова: *ацидоз опухоли, устойчивость к терапии, иммунный ответ, методы коррекции, клиническое измерение pH.*

Tumor acidosis affects every stage of cancer development, from dysplasia to full-blown metastatic disease. Survival strategies of malignant cells in an acidic microenvironment and pH gradient inversion promote resistance to chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy, and suppress the antitumor immune response. It is necessary to consider the low pH of the microenvironment both when diagnosing and when choosing the most optimal treatment regimen. The development of methods for non-invasive measurement of tumor pH, methods for direct and indirect correction of acidosis, new pH-activated and pH-targeted drugs is required. In this work, we consider some aspects related to the altered acid-base state of the tumor, which may be significant for the clinician.

Key words: *tumor acidosis, resistance to therapy, immune response, pH correction methods, clinical pH measurement.*

Введение

Текущие успехи и перспективы развития онкологии в первую очередь связывают с достижениями геномики, эпигеномики и протеогемики рака [1–3]. В то же время «простые» физико-химические свойства опухоли, определяющие и/или являющиеся следствием ее измененного поведения по отношению к нормальной ткани, до сих пор недостаточно изучены. Например, ацидоз и гипоксия, которые уже на протяжении десятилетий признаны особенностями микроокружения опухоли (ТМЕ) [4]. Кислотный сдвиг ТМЕ солидных опухолей тесно связан с гипоксией [5]. Однако даже в условиях достаточной оксигенации около 80% всех злокачественных опухолей используют аэробный гликолиз, описанный как эффект Варбурга [6, 7], который является неотъемлемой частью метаболического перепрограммирования и поддержки путей биосинтеза у раковых клеток [8, 9].

Следствием гликолиза является производство клетками большого количества лактата и сопутствующее увеличение внутриклеточной концентрации протонов (H^+). Чтобы избежать апоптотического ответа в результате кислотного стресса злокачественные клетки используют несколько механизмов для вытеснения избытка H^+ из цитоплазмы с помощью переносчиков протонов и протонных насосов, которые активируются в опухолях, вызывая снижение внеклеточного рН опухоли (pH_e) и сопутствующее повышение внутриклеточного рН (pH_i). Повышение pH_i опухолевых клеток вызвано не только сверх экспрессией систем выброса протонов, но и снижением продукции CO_2 за счет уменьшения активности цикла трикарбоновых кислот (ТСА) и окислительного фосфорилирования [4, 10]. В результате, если нормальные клетки имеют значения pH_e около 7,4, а значения pH_i порядка 7,2, то для опухолевых клеток pH_e составляет 6,4–7,1, а pH_i 7,1–7,7 [5, 11].

Недавно было показано, что кислый рНе в опухолях играет важную роль в экспрессии генов, причем независимо от гипоксии. Параллельно ацидоз модулирует функциональные свойства опухолей, связанные с их злокачественным потенциалом, что может быть результатом рН-зависимой экспрессии генов [12]. Сдвиг кислотно-основного состояния опухоли помогает злокачественным клеткам избегать апоптоза, вызывает увеличение пролиферации за счет индукции перехода G2 / M, ассоциирован с развитием множественной лекарственной устойчивости (MDR) и радиорезистентности. Ацидоз ТМЕ способствует инвазии и метастазированию, ангиогенезу и ускользанию опухоли от иммунного надзора [13–16].

С другой стороны инверсия градиента рН в опухолях ($pH_i > pH_e$) может быть использована для разработки многообещающих новых методов терапии. Например, за счет создания кислотного стресса внутри раковых клеток путем ингибирования систем выброса протонов или применения препаратов,

уменьшающих митохондриальную активность для увеличения производства лактата [10, 13, 17]. Возможно использование кислотности ТМЕ для доставки лекарств, применяя цитотоксические вещества и / или носители, которые более активны и / или изменяют физико-химические свойства в таких условиях [18]. Поскольку кислотное ТМЕ способствует прогрессированию опухоли, логично пытаться повышать рНе в качестве терапевтического подхода. Например, сверх экспрессированные протонные насосы в опухолях могут быть основой для таргетной терапии рака либо путем их прямого ингибирования, либо в качестве молекулярных идентификаторов опухолевых клеток [17, 19, 20].

Очевидно, что измененное кислотно-основное состояние опухоли влияет на каждую стадию развития рака, от дисплазии до полномасштабного метастатического заболевания [21], и должно учитываться при диагностике и определении оптимальной тактики лечения.

Кислотно-основное состояние опухоли: резистентность к химиотерапии и радиотерапии

Стратегии выживания злокачественных клеток в условиях гипоксии и кислого ТМЕ, способствуют устойчивости к радиотерапии и химиотерапии [5]. Имеющиеся клинические данные свидетельствуют о том, что наличие больших областей гипоксии в солидных опухолях коррелирует с плохим прогнозом у онкологических пациентов после лучевой терапии [22]. Цитотоксические эффекты ионизирующего излучения в основном обусловлены повреждением геномной ДНК в результате косвенного действия образующихся свободных радикалов, либо (в гораздо меньшей степени) в результате прямой ионизации ДНК [23]. Для косвенного действия во время облучения должен присутствовать молекулярный кислород, которого в условиях гипоксии недостаточно. Также гипоксия препятствует репарации ДНК и приводит к ингибированию контрольной точки клеточного цикла G1/S, нарастанию ошибок ДНК и увеличению хромосомной нестабильности. При этом щелочной рН_i опухолевых клеток препятствуют митотической остановке, инициированной активированными контрольными точками при повреждении ДНК [11, 24]. Таким образом, инверсия градиента рН опухоли является «партнером» гипоксии в создании условий радиорезистентности и должна приниматься во внимание в планировании лучевой терапии.

Устойчивость опухолей к химиотерапии также ассоциирована с кислым рНе из-за происходящих изменений в структуре и заряде лекарственных препаратов. Химиопрепараты с показателем константы кислотности 7,5–9,5, например, винкристин, митоксантрон, доксорубин и винбластин, могут иметь существенно меньшую скорость поглощения

клетками. Следовательно, цитотоксичность этих препаратов может снижаться, что приводит к появлению устойчивого фенотипа опухоли. Однако, интересно, что благодаря инверсии градиента pH внутриклеточная концентрация некоторых слабых кислотных препаратов, включая циклофосфамид и хлорамбуцил, может повышаться [25–27]. Также, например, кислая среда индуцирует активность р-гликопротеина (белка множественной лекарственной устойчивости (MDR)) за счет активации митоген-активируемой протеинкиназы p38, что приводит к MDR в клетках АТ1 рака простаты крысы [28]. Кроме этого, ацидоз индуцирует экспрессию транскрипционного фактора SOX2 путем ингибирования транскрипции, опосредованной рецептором витамина D, что приводит также к лекарственной устойчивости [29]. Индуцированный окислением лактоацидоз усиливает устойчивость к упротертибу, ингибитору серин/треониновой протеинкиназы, в клетках рака толстой кишки [30]. Очевидно, что кислотность ТМЕ необходимо учитывать для получения максимального терапевтического эффекта.

Кислотно-основное состояние опухоли: противоопухолевый иммунный ответ и терапия моноклональными антителами

Кислотность опухоли описывается как «глобальный защитный щит», с помощью которого злокачественные клетки нейтрализуют активность противоопухолевых иммунных клеток и превращают регуляторные иммунные клетки в своих союзников [31]. Имеющиеся данные убедительно указывают на то, что кислое ТМЕ сдерживает противоопухолевый иммунный ответ, хотя сложность экспериментального изменения кислотно-основного состояния опухоли затрудняет получение прямых доказательств [21].

Например, было показано, что низкий рНе опухоли подавляет действие иммунных эффекторных клеток (M1-макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, натуральные киллеры) и усиливает действие иммуносупрессивных компонентов (M2-макрофаги, регуляторных Т-лимфоциты) [14, 21]. В условиях кислого ТМЕ задействуется и подавляет эффекторные Т-клетки V-доменный Ig-супрессор активации Т-клеток (VISTA), который экспрессируют инфильтрирующие опухоль миелиоидные супрессорные клетки [32]. В кислой среде эффекторным Т-клеткам необходимы более высокие пороги для полной активации, требуются ко-стимулирующие сигналы (например, CD28). Т-клетки демонстрируют усиленные негативные регуляторные сигналы через повышенную регуляцию рецептора интерферона гамма 2 (IFN- γ R2) и цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (CTLA-4) [33]. Кислые внеклеточные условия снижают экспрессию компонентов рецепторов Т-лимфоцитов [34]. Поскольку движение лактата между цитозолем и внеклеточным пространством зависит от его концентрационного градиента высокие

концентрации внеклеточного лактата в ТМЕ предотвращают экспорт лактата из Т-клеток. Это негативно влияет на функции активированных Т-лимфоцитов, зависящих от гликолиза для производства АТФ [35]. Ингибирующее действие кислого ТМЕ на дендритные клетки не связано с высокой концентрацией H⁺, которая фактически стимулирует презентацию антигенов [36]. Такое ингибирование можно объяснить накоплением лактата, который модулирует фенотип дендритных клеток и вызывает повышенную выработку противовоспалительных (например, IL-10) и снижение выработки провоспалительных (например, IL-12) цитокинов [37, 38]. Кислый рНе и высокая концентрация лактата совместно приводят к снижению активности натуральных киллеров и способности их инфильтрации в опухоль [39, 40].

Очевидно, что условия кислого ТМЕ необходимо принимать во внимание при терапии моноклональными антителами (mAbs), которая в настоящее время является одной из наиболее успешных и важных стратегий лечения онкологических пациентов. С одной стороны слабокислые условия вероятно являются оптимальными для большинства mAbs [41], то есть кислотность солидных опухолей может лишь слабо влиять на ухудшение терапевтических свойств mAbs. С другой стороны, нельзя исключать возможность деградации mAbs в таких условиях [14]. Например, было показано, что скорость окисления и агрегации Fc-фрагмента антител, который определяет антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC), увеличивается с понижением pH [42, 43]. В иммунотерапии рака применяют mAbs, блокирующие иммунные контрольные точки, например, CTLA-4 или рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) [44]. Такие mAbs специально модифицированы, чтобы исключить взаимодействия с Fc-рецепторами и избежать возникновения ADCC и CDC против эффекторных Т-лимфоцитов связанных с mAbs [14]. Однако при низких значениях pH возможны фатальные изменения и других участков mAbs, определяющих их активность. Например, индуцированная кислым pH химическая деградация аспарагиновой кислоты в гипервариабельных участках (CDR) моноклонального антитела против рецептора фактора эпидермального роста (EGFR) вызывала потерю активности связывания антитела с его антигеном [45]. Высокое структурное и физико-химическое сродство mAbs к их мишеням является условием для достижения терапевтического эффекта и взаимодействие антиген-антитело зависит от pH. В частности, остатки гистидина во взаимодействующих сайтах могут увеличивать pH-опосредованную диссоциацию за счет протонирования в кислых условиях, благоприятствуя электростатическому отталкиванию между жесткими доменами в белок-белковом взаимодействии [46]. Низкий рНе опухоли также может сильно повлиять

на биодоступность терапевтических mAbs. В то же время «полезной» стороной кислого ТМЕ является возможность создания терапевтических mAbs, которые активируются в таких условиях опухоли, снижая тем самым токсические эффекты на организм [47].

Кислотно-основное состояние опухоли: буферная нейтрализация кислотности

Доклинические и некоторые клинические исследования свидетельствуют о том, что понижение кислотности опухоли может замедлять прогрессирование или улучшать терапевтический ответ [48]. В модельных экспериментах было показано, что нейтрализация кислого pH опухоли с помощью перорального введения гидрокарбоната натрия может повысить эффективность доксорубина и митоксантрона [27, 49]. Также пероральное применение как гидрокарбоната натрия, так и других буферных растворов достоверно приводило к снижению инвазии и метастазирования разных экспериментальных опухолей, в том числе спонтанных, у генетически модифицированных животных. При этом пероральные буферы не оказывали влияния на рост первичных опухолей [50–55]. Нейтрализация кислотности опухоли улучшала противоопухолевый ответ на иммунотерапию mAbs против CTLA-4 и PD-1, а также на адоптивный трансфер Т-лимфоцитов в экспериментах с использованием модели меланомы B16 и рака поджелудочной железы Panc02 у мышей [56].

Вместе с тем трансляция результатов доклинических исследований в клинику оказалась затруднительной. Первые три клинических исследования перорального применения гидрокарбоната натрия (NCT01350583, NCT01198821, NCT01846429), направленных на улучшение результатов терапии аденокарциномы поджелудочной железы и снижение болевого синдрома, были неудачными из-за появления плохих вкусовых ощущений и расстройств желудочно-кишечного тракта, что приводило к плохому соблюдению режима приема препарата [57]. Однако, в недавнем клиническом исследовании успешно было проведено изучение влияния ощелачивающей терапии в совокупности с химиотерапией на выживаемость пациентов с распространенным раком поджелудочной железы (UMIN 000035659). Ощелачивающая терапия состояла из щелочной диеты с дополнительным пероральным приемом гидрокарбоната натрия. Медиана общей выживаемости у пациентов, pH мочи которых после начала терапии становился высоким ($>7,0$), была значительно больше, чем у пациентов с низким pH мочи ($\leq 7,0$) (16,1 против 4,7 месяцев; $p < 0,05$) [58].

Парентеральное введение буферных систем для прямой нейтрализации кислотности опухоли также вызывает большой интерес. Однако, внутривенное введение гидрокарбоната натрия должно осуществляться под строгим контролем медицинского персо-

нала и может иметь ряд серьезных побочных эффектов [59]. Использование нанообъектов для доставки препаратов в опухоль за счет эффекта повышенной проницаемости и удержания (EPR) может позволить обойти такие ограничения [60]. Например было показано, что внутривенное применение липосом, нагруженных гидрокарбонатом натрия, в совокупности с субтерапевтическими дозами доксорубина у мышей с тройным негативным раком молочной железы дает лучший терапевтический ответ по сравнению с отдельным применением препаратов [61]. Другой альтернативой может быть выполнение изолированной инфузии или перфузии опухоли буферными растворами. Было проведено клиническое исследование (ChiCTR-IOR-14005319), в котором сравнивали эффективность трансартериальной химиоэмболизации (TACE) с локальным введением 5% раствора гидрокарбоната натрия и без у пациентов с крупноочаговой гепатоцеллюлярной карциномой. Было показано, что в случае применения гидрокарбоната натрия частота объективного ответа (ORR) составила 100%, а в случае обычной TACE 44,4% в нерандомизированной когорте и 63,6% в рандомизированном исследовании [62]. Данные выживаемости также свидетельствовали в пользу эффективности применения гидрокарбоната натрия. Также, нашей группой было проведено доклиническое исследование, которое показало, что однократная интраперитонеальная перфузия мышей с асцитной формой аденокарциномы Эрлиха 1%-м раствором гидрокарбоната натрия существенно увеличивает общую выживаемость животных по сравнению с перфузией 0,9% раствором хлорида натрия (медиана выживаемость 24 против 17 дней; $p < 0,05$) [63]. Дальнейшие исследования необходимы в вопросе эффективности применения гидрокарбоната натрия и других буферных растворов у онкологических пациентов

Следует также отметить, что помимо буферной нейтрализации кислотности, для регуляции pH и рНе опухоли возможно использование лекарственного ингибирования белков, ответственных за контроль pH, в частности карбоангидразы 9 (CA IX) [64], транспортера монокарбоксилата 1 (MCT1) и 4 (MCT4) [65], протонного насоса H^+ -АТФазы [66] и натрий-водородного антипортера 1 (NHE1) [67]. Например, согласно результатам клинических испытаний III фазы (NCT01069081), периодическое применение высокой дозы ингибитора протонной помпы эзомепразола усиливает эффекты химиотерапии доцетакселом и-цисплатином метастатического рака молочной железы у пациентов не вызывая дополнительной токсичности [68]. Ретроспективное исследование показало, что омепразол оказывает синергетический эффект с химиолучевой терапией и значительно снижает вероятность рецидива рака прямой кишки [69]. Существуют и иные ионообменники и транспортеры, участвующие в регуляции pH и рНе, но

их роль в прогрессировании рака пока остается неопределенной [5].

Кислотно-основное состояние опухоли: определение pH опухоли

Для мониторинга pH опухоли был доклинически исследован широкий спектр методов неинвазивной и малоинвазивной визуализации, включая магнитно-резонансную томографию и спектроскопию, позитронно-эмиссионную томографию, электронный парамагнитный резонанс, оптическую и фотоакустическую визуализацию [70].

На сегодняшний день среди используемых методов наиболее перспективным кажется МРТ, в частности, метод МРТ на переносе насыщения при химическом обмене (CEST), *in vivo* обладающий хорошей чувствительностью для оценки ацидоза опухоли и изменений pH после терапевтического лечения, с высоким пространственным разрешением для определения неоднородности внеклеточного подкисления. Например, МРТ CEST успешно применили для картирования pH опухоли на модели рака печени у кроликов [71]. В другой работе было показано, что опухолевый ацидоз, оцененный с помощью МРТ CEST, показывает метастатический потенциал рака молочной железы у мышей [72]. Трансляция результатов доклинических исследований в клинику только начало приводить к получению значимых результатов. МРТ CEST показало хорошие результаты в определении pH у пациентов с распространенным раком яичников [73]. Также, недавно была показана способность различать доброкачественные и злокачественные опухоли печени у пациентов с помощью МРТ CEST [74]. Однако, необходимо проведение полноценных клинических исследований для внедрения таких методов диагностики в практику.

Список сокращений:

ADCC – антителозависимая клеточная цитотоксичность;
CA IX – карбоангидраза 9;
CD-28 – мембранный белок, экспрессированный на Т-лимфоцитах;
CDC – комплемент-зависимая цитотоксичность;
CDR – гипервариабильный участок антитела;
CEST – перенос насыщения при химическом обмене;
CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4;
EGFR – рецептор фактора эпидермального роста;
EPR – эффект повышенной проницаемости и удержания;
IFN- γ -R2 – рецептор интерферона гамма 2;
Ig – иммуноглобулин;

Рутинное измерение pH опухоли в клинике все еще остается затруднительным. Помимо прямого измерения, вероятно для косвенной оценки ацидоза опухоли возможно использовать данные определения концентраций гидрокарбонат-иона [75] и лактата в крови и биоптате [76]. Однако в каждом клиническом случае требуется персонализированный подход.

Заключение

Несмотря на обширные исследования кислотно-основного состояния злокачественных опухолей, проведенные за последние десятилетия, механизмы адаптации опухолей к кислотности, индукция инвазии и метастазирования, механизмы, ведущие к уклонению от иммунного надзора, все еще плохо изучены. Необходим дальнейший поиск в данном направлении, включающий развитие подходов и разработку препаратов, которые напрямую или косвенно повышают pH ТМЕ, для применения совместно с химиотерапией, радиотерапией и иммунотерапией. Хотя понятно, что клинические возможности для нейтрализации ацидоза опухоли у пациентов существуют уже сейчас. Также, избирательность ацидоза в опухолях по сравнению со здоровыми тканями дает надежду на создание pH-активируемых или pH-направленных лекарственных средств, которые будут более безопасны, чем обычная химиотерапия, и применимы к большему количеству типов рака, в отличие от многих таргетных препаратов. Невзирая на сложность клинического определения кислотности ТМЕ, клиницисты должны учитывать ацидоз в практике, а продолжение развития методов клинического определения pH опухоли должно помочь осуществлять прецизионную диагностику и выбор персонализированных эффективных схем терапии рака.

IL-10 – интерлейкин 10;
IL-12 – интерлейкин 12;
mAbs – моноклональные антитела;
MCT1 – транспортер монокарбоксилата 1;
MCT4 – транспортер монокарбоксилата 4;
MDR – множественная лекарственная устойчивость;
PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели 1;
pHi – внутриклеточный pH;
pHe – внеклеточный pH;
TACE – трансартериальная химиоэмболизация;
TME – микроокружение опухоли;
VISTA – V-доменный Ig-супрессор активации Т-клеток;
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота.

Список литературы

1. *Chakravarty D., Solit D.B.* Clinical cancer genomic profiling // Nature Reviews Genetics. – 2021. – Vol. 22, № 8. – P. 483–501.
2. *Rodriguez H., Zenklusen J.C., Staudt L.M., Doroshow J.H., Lowy D.R.* The next horizon in precision oncology: Proteogenomics to inform cancer diagnosis and treatment // Cell. – 2021. – Vol. 184, № 7. – P. 1661–1670.

3. Jones P.A., Issa J.-P.J., Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy // *Nature Reviews Genetics*. – 2016. – Vol. 17, № 10. – P. 630–641.
4. Corbet C., Feron O. Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat // *Nature Reviews Cancer*. – 2017. – Vol. 17, № 10. – P. 577–593.
5. 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. – Vol. 1, № 2. – P. 71–100.
6. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells // *Science*. – 1956. – Vol. 124, № 3215. – P. 269–70.
7. Warburg O. On the origin of cancer cells // *Science*. – 1956. – Vol. 123, № 3191. – P. 309–14.
8. Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation // *Science (New York, N.Y.)*. – 2009. – Vol. 324, № 5930. – P. 1029–1033.
9. Vaupel P., Multhoff G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding // *J Physiol*. – 2021. – Vol. 599, № 6. – P. 1745–1757.
10. Koltai T. Triple-edged therapy targeting intracellular alkalosis and extracellular acidosis in cancer // *Seminars in Cancer Biology*. – 2017. – Vol. 43. – P. 139–146.
11. Webb B.A., Chimenti M., Jacobson M.P., Barber D.L. Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression // *Nat Rev Cancer*. – 2011. – Vol. 11, № 9. – P. 671–7.
12. Rauschner M., Lange L., Hüsing T., Reime S., Nolze A., Maschek M., Thews O., Riemann A. Impact of the acidic environment on gene expression and functional parameters of tumors in vitro and in vivo // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2021. – Vol. 40, № 1. – P. 10.
13. 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. – Vol. 43. – P. 157–179.
14. 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. – Vol. 43. – P. 74–89.
15. Stock C., Pedersen S.F. Roles of pH and the Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger NHE1 in cancer: From cell biology and animal models to an emerging translational perspective? // *Semin Cancer Biol*. – 2017. – Vol. 43. – P. 5–16.
16. Omran Z., Scatife 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. – Vol. 43. – P. 42–48.
17. 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. – Vol. 9, № 1. – P. 2997.
18. 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 // *Accounts of Chemical Research*. – 2018. – Vol. 51, № 11. – P. 2848–2856.
19. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. The reversed intra- and extracellular pH in tumors as a unified strategy to chemotherapeutic delivery using targeted nanocarriers // *Acta Pharmaceutica Sinica B*. – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. 2243–2264.
20. Kolosenko I., Avnet S., Baldini N., Viklund J., De Milito A. Therapeutic implications of tumor interstitial acidification // *Semin Cancer Biol*. – 2017. – Vol. 43. – P. 119–133.
21. Boedtker E., Pedersen S.F. The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer // *Annu Rev Physiol*. – 2020. – Vol. 82. – P. 103–126.
22. Brown J.M., Wilson W.R. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment // *Nat Rev Cancer*. – 2004. – Vol. 4, № 6. – P. 437–47.
23. Suwa T., Kobayashi M., Nam J.-M., Harada H. Tumor microenvironment and radioresistance // *Experimental & Molecular Medicine*. – 2021. – Vol. 53, № 6. – P. 1029–1035.
24. Bristow R.G., Hill R.P. Hypoxia and metabolism. Hypoxia, DNA repair and genetic instability // *Nat Rev Cancer*. – 2008. – Vol. 8, № 3. – P. 180–92.
25. Gerweck L.E., Vijayappa S., Kozin S. Tumor pH controls the in vivo efficacy of weak acid and base chemotherapeutics // *Molecular Cancer Therapeutics*. – 2006. – Vol. 5, № 5. – P. 1275.
26. Trédan O., Galmarini C.M., Patel K., Tannock I.F. Drug Resistance and the Solid Tumor Microenvironment // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2007. – Vol. 99, № 19. – P. 1441–1454.
27. 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 // *Biochemical Pharmacology*. – 2003. – Vol. 66, № 7. – P. 1219–1229.
28. Sauvant C., Nowak M., Wirth C., Schneider B., Riemann A., Gekle M., Thews O. Acidosis induces multi-drug resistance in rat prostate cancer cells (AT1) in vitro and in vivo by increasing the activity of the p-glycoprotein via activation of p38 // *Int J Cancer*. – 2008. – Vol. 123, № 11. – P. 2532–42.
29. Hu P.S., Li T., Lin J.F., Qiu M.Z., Wang D.S., Liu Z.X., Chen Z.H., Yang L.P., Zhang X.L., Zhao Q., Chen Y.X., Lu Y.X., Wu Q.N., Pu H.Y., Zeng Z.L., Xie D., Ju H.Q., Luo H.Y., Xu R.H. VDR-SOX2 signaling promotes colorectal cancer stemness and malignancy in an acidic microenvironment // *Signal Transduct Target Ther*. – 2020. – Vol. 5, № 1. – P. 183.

30. Barnes E.M.E., Xu Y., Benito A., Herendi L., Siskos A.P., Aboagye E.O., Nijhuis A., Keun H.C. Lactic acidosis induces resistance to the pan-Akt inhibitor uprosertib in colon cancer cells // *British Journal of Cancer*. – 2020. – Vol. 122, № 9. – P. 1298–1308.
31. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape // *Immunology*. – 2007. – Vol. 121, № 1. – P. 1–14.
32. 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. – Vol. 574, № 7779. – P. 565–570.
33. Bosticardo M., Ariotti S., Losana G., Bernabei P., Forni G., Novelli F. Biased activation of human T lymphocytes due to low extracellular pH is antagonized by B7/CD28 costimulation // *European Journal of Immunology*. – 2001. – Vol. 31, № 9. – P. 2829–2838.
34. Calcinotto A., Filipazzi P., Grioni M., Iero M., De Milito A., Ricupito A., Cova A., Canese R., Jacchetti E., Rossetti M., Huber V., Parmiani G., Generoso L., Santinami M., Borghi M., Fais S., Bellone M., Rivoltini L. Modulation of microenvironment acidity reverses anergy in human and murine tumor-infiltrating T lymphocytes // *Cancer Res*. – 2012. – Vol. 72, № 11. – P. 2746–56.
35. Fischer K., Hoffmann P., Voelkl S., Meidenbauer N., Ammer J., Edinger M., Gottfried E., Schwarz S., Rothe G., Hoves S., Renner K., Timischl B., Mackensen A., Kunz-Schughart L., Andreesen R., Krause S.W., Kreutz M. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, № 9. – P. 3812–9.
36. Vermeulen M., Giordano M., Trevani A.S., Sedlik C., Gamberale R., Fernández-Calotti P., Salamone G., Raiden S., Sanjurjo J., Geffner J.R. Acidosis Improves Uptake of Antigens and MHC Class I-Restricted Presentation by Dendritic Cells // *The Journal of Immunology*. – 2004. – Vol. 172, № 5. – P. 3196–3204.
37. Gottfried E., Kunz-Schughart L.A., Ebner S., Mueller-Klieser W., Hoves S., Andreesen R., Mackensen A., Kreutz M. Tumor-derived lactic acid modulates dendritic cell activation and antigen expression // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, № 5. – P. 2013–21.
38. Nasi A., Fekete T., Krishnamurthy A., Snowden S., Rajnavölgyi E., Catrina A.I., Wheelock C.E., Vivar N., Retbi B. Dendritic cell reprogramming by endogenously produced lactic acid // *J Immunol*. – 2013. – Vol. 191, № 6. – P. 3090–9.
39. Brand A., Singer K., Koehl G.E., Kolitzus M., Schoenhammer G., Thiel A., Matos C., Bruss C., Klobuch S., Peter K., Kastenberger M., Bogdan C., Schleicher U., Mackensen A., Ullrich E., Fichtner-Feigl S., Kesselring R., Mack M., Ritter U., Schmid M., Blank C., Dettmer K., Oefner P.J., Hoffmann P., Walenta S., Geissler E.K., Pouyssegur J., Villunger A., Steven A., Seliger B., Schreml S., Haferkamp S., Kohl E., Karrer S., Berneburg M., Herr W., Mueller-Klieser W., Renner K., Kreutz M. LDHA-Associated Lactic Acid Production Blunts Tumor Immunosurveillance by T and NK Cells // *Cell Metab*. – 2016. – Vol. 24, № 5. – P. 657–671.
40. Loeffler D.A., Juneau P.L., Heppner G.H. Natural killer-cell activity under conditions reflective of tumor microenvironment // *Int J Cancer*. – 1991. – Vol. 48, № 6. – P. 895–9.
41. Wang W., Singh S., Zeng D.L., King K., Nema S. Antibody Structure, Instability, and Formulation // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2007. – Vol. 96, № 1. – P. 1–26.
42. Latypov R.F., Hogan S., Lau H., Gadgil H., Liu D. Elucidation of acid-induced unfolding and aggregation of human immunoglobulin IgG1 and IgG2 Fc // *J Biol Chem*. – 2012. – Vol. 287, № 2. – P. 1381–96.
43. Ishikawa T., Ito T., Endo R., Nakagawa K., Sawa E., Wakamatsu K. Influence of pH on heat-induced aggregation and degradation of therapeutic monoclonal antibodies // *Biol Pharm Bull*. – 2010. – Vol. 33, № 8. – P. 1413–7.
44. Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – Vol. 20, № 11. – P. 651–668.
45. Wang T., Kumru O.S., Yi L., Wang Y.J., Zhang J., Kim J.H., Joshi S.B., Middaugh C.R., Volkin D.B. Effect of ionic strength and pH on the physical and chemical stability of a monoclonal antibody antigen-binding fragment // *J Pharm Sci*. – 2013. – Vol. 102, № 8. – P. 2520–37.
46. Watanabe H., Matsumaru H., Ooishi A., Feng Y., Odabara 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. – Vol. 284, № 18. – P. 12373–83.
47. Klaus T., Deshmukh S. pH-responsive antibodies for therapeutic applications // *Journal of Biomedical Science*. – 2021. – Vol. 28, № 1. – P. 11.
48. Pillai S.R., Damaghi M., Marunaka Y., Spugnini E.P., Fais S., Gillies R.J. Causes, consequences, and therapy of tumors acidosis // *Cancer metastasis reviews*. – 2019. – Vol. 38, № 1-2. – P. 205–222.
49. 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. – Vol. 66, № 7. – P. 1207–18.
50. Robey I.F., Baggett B.K., Kirkpatrick N.D., Roe D.J., Dosescu J., Sloane B.F., Hashim A.I., Morse D.L., Raghunand N., Gatenby R.A., Gillies R.J. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases // *Cancer research*. – 2009. – Vol. 69, № 6. – P. 2260–2268.
51. Ibrahim-Hashim A., Wojtkowiak J.W., de Lourdes Coelho Ribeiro M., Estrella V., Bailey K.M., Cornnell 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.

52. 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.
53. Ibrahim-Hashim A., Cornnell H.H., Abrabams 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.
54. Ibrahim Hashim A., Cornnell H.H., Coelbo Ribeiro M.d.L., Abrabams D., Cunningham J., Lloyd M., Martinez G.V., Gatenby R.A., Gillies R.J. Reduction of metastasis using a non-volatile buffer // *Clinical & experimental metastasis.* – 2011. – Vol. 28, № 8. – P. 841–849.
55. Ibrahim-Hashim A., Abrabams 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 medicine.* – 2017. – Vol. 6, № 7. – P. 1720–1729.
56. 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 Research.* – 2016. – Vol. 76, № 6. – P. 1381–1390.
57. Pilot C., Mabipal A., Gillies R. Buffer Therapy–Buffer Diet // *J. Nutr. Food Sci.* – 2018. – Vol. 8.
58. Hamaguchi R., Narui R., Wada H. Effects of Alkalinization Therapy on Chemotherapy Outcomes in Metastatic or Recurrent Pancreatic Cancer // *Anticancer Research.* – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 873–880.
59. Sarno J. Prevention and management of tumor lysis syndrome in adults with malignancy // *Journal of the advanced practitioner in oncology.* – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 101–106.
60. Rosenblum D., Joshi N., Tao W., Karp J.M., Peer D. Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics // *Nature Communications.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 1410.
61. Abumanbal-Masarweh H., Koren L., Zinger A., Yaari Z., Krinsky N., Kaneti G., Daban 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 // *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society.* – 2019. – Vol. 296. – C. 1–13.
62. 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.
63. Bogdanov A., Verlov N., Knyazev N., Klimentko V., Bogdanov A., Moiseyenko V. 46P – Intraperitoneal perfusion with sodium bicarbonate solution can significantly increase the lifespan of mice with Ehrlich ascites carcinoma // *Annals of Oncology.* – 2021. – Vol. 32, № Suppl 5. – P. S361–S375.
64. Becker H.M. Carbonic anhydrase IX and acid transport in cancer // *British Journal of Cancer.* – 2020. – Vol. 122, № 2. – P. 157–167.
65. Puyen V.L., Mina E., Van Hée V.F., Porporato P.E., Sonveaux P. Monocarboxylate transporters in cancer // *Molecular Metabolism.* – 2020. – Vol. 33. – P. 48–66.
66. Eaton A.F., Merkulova M., Brown D. The H⁺-ATPase (V-ATPase): from proton pump to signaling complex in health and disease // *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* – 2021. – Vol. 320, № 3. – P. C392–C414.
67. 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. – Vol. 21, № 4. – P. 273.
68. 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. – Vol. 34, № 1. – P. 85.
69. 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. – Vol. 23, № 14. – P. 2575–2584.
70. Anemone A., Consolino L., Arena F., Capozza M., Longo D.L. Imaging tumor acidosis: a survey of the available techniques for mapping in vivo tumor pH // *Cancer and Metastasis Reviews.* – 2019. – Vol. 38, № 1. – P. 25–49.
71. 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. – Vol. 83, № 5. – P. 1553–1564.
72. 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. – Vol. 124, № 1. – P. 207–216.
73. 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 // *Molecular Imaging and Biology.* – 2017. – Vol. 19, № 4. – P. 617–625.
74. Tang Y., Xiao G., Shen Z., Zhuang C., Xie Y., Zhang X., Yang Z., Guan J., Shen Y., Chen Y., Lai L., 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. – Vol. 10, № 2349.
75. 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 Clinic Proceedings.* – 2020. – Vol. 95, № 1. – P. 113–123.

76. 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 // *Frontiers in oncology*. – 2019. – Vol. 9. – P. 1143–1143.

References

1. Chakravarty D., Solit D.B. Clinical cancer genomic profiling. *Nature Reviews Genetics*. 2021/08/01 2021; 22(8): 483-501. Doi: 10.1038/s41576-021-00338-8.
2. Rodriguez H., Zenklusen J.C., Staudt L.M., Doroshow J.H., Lowy D.R. The next horizon in precision oncology: Proteogenomics to inform cancer diagnosis and treatment. *Cell*. 2021/04/01/ 2021; 184(7): 1661-1670. Doi: 10.1016/j.cell.2021.02.055.
3. Jones P.A., Issa J.-P.J., Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nature Reviews Genetics*. 2016/10/01 2016; 17(10): 630-641. Doi: 10.1038/nrg.2016.93.
4. Corbet C., Feron O. Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. *Nature Reviews Cancer*. 2017/10/01 2017; 17(10): 577-593. Doi: 10.1038/nrc.2017.77.
5. Ward C., Meehan J., Gray M.E., 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. Doi: 10.37349/etat.2020.00005.
6. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science (New York, NY)*. Aug 10 1956; 124(3215): 269-70.
7. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science (New York, NY)*. Feb 24 1956; 123(3191): 309-14. Doi: 10.1126/science.123.3191.309.
8. Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science (New York, NY)*. 2009; 324(5930): 1029-1033. Doi: 10.1126/science.1160809.
9. Vaupel P., Mullholland G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding. *The Journal of physiology*. Mar 2021; 599(6): 1745-1757. Doi: 10.1113/jp278810.
10. Koltai T. Triple-edged therapy targeting intracellular alkalosis and extracellular acidosis in cancer. *Seminars in Cancer Biology*. 2017/04/01/ 2017; 43:139-146. Doi: 10.1016/j.semcancer.2017.01.006.
11. Webb B.A., Chimenti M., Jacobson M.P., Barber D.L. Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression. *Nature reviews Cancer*. Aug 11 2011; 11(9): 671-7. Doi: 10.1038/nrc3110.
12. Rauschmer M., Lange L., Hüsing T., et al. Impact of the acidic environment on gene expression and functional parameters of tumors in vitro and in vivo. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2021/01/06 2021; 40(1): 10. Doi: 10.1186/s13046-020-01815-4.
13. Harguindey S., Stanciu D., Devesa J., et al. Cellular acidification as a new approach to cancer treatment and to the understanding and therapeutics of neurodegenerative diseases. *Semin Cancer Biol*. Apr 2017; 43: 157-179. Doi: 10.1016/j.semcancer.2017.02.003.
14. Huber V., Camisaschi C., Berzi A., et al. Cancer acidity: An ultimate frontier of tumor immune escape and a novel target of immunomodulation. *Semin Cancer Biol*. Apr 2017; 43: 74-89. Doi: 10.1016/j.semcancer.2017.03.001.
15. Stock C., Pedersen S.F. Roles of pH and the Na(+)/H(+) exchanger NHE1 in cancer: From cell biology and animal models to an emerging translational perspective? *Semin Cancer Biol*. Apr 2017; 43: 5-16. Doi: 10.1016/j.semcancer.2016.12.001.
16. 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*. 2017/04/01/ 2017; 43:42-48. Doi: 10.1016/j.semcancer.2017.01.002.
17. Persi E., Duran-Frigola M., Damaghi M., et al. Systems analysis of intracellular pH vulnerabilities for cancer therapy. *Nature Communications*. 2018/07/31 2018; 9(1): 2997. Doi: 10.1038/s41467-018-05261-x.
18. 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. *Accounts of Chemical Research*. 2018/11/20 2018; 51(11): 2848-2856. Doi: 10.1021/acs.accounts.8b00195.
19. Pérez-Herrero E., Fernández-Medarde A. The reversed intra- and extracellular pH in tumors as a unified strategy to chemotherapeutic delivery using targeted nanocarriers. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 2021/08/01/ 2021; 11(8): 2243-2264. Doi: 10.1016/j.apsb.2021.01.012.
20. Kolosenko I., Avnet S., Baldini N., Viklund J., De Milito A. Therapeutic implications of tumor interstitial acidification. *Semin Cancer Biol*. Apr 2017; 43: 119-133. Doi: 10.1016/j.semcancer.2017.01.008.
21. Boedtkjer E., Pedersen S.F. The Acidic Tumor Microenvironment as a Driver of Cancer. *Annual review of physiology*. Feb 10 2020; 82: 103-126. Doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034627.
22. Brown J.M., Wilson W.R. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nature reviews Cancer*. Jun 2004; 4(6): 437-47. Doi: 10.1038/nrc1367.
23. Suwa T., Kobayashi M., Nam J.-M., Harada H. Tumor microenvironment and radioresistance. *Experimental & Molecular Medicine*. 2021/06/01 2021; 53(6): 1029-1035. Doi: 10.1038/s12276-021-00640-9.
24. Bristow R.G., Hill R.P. Hypoxia and metabolism. Hypoxia, DNA repair and genetic instability. *Nature reviews Cancer*. Mar 2008; 8(3): 180-92. Doi: 10.1038/nrc2344.
25. Gerweck L.E., Vijayappa S., Kozin S. Tumor pH controls the in vivo efficacy of weak acid and base chemotherapeutics. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2006; 5(5): 1275. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0024.

26. Trédan O., Galmarini C.M., Patel K., Tannock I.F. Drug Resistance and the Solid Tumor Microenvironment. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2007; 99(19): 1441-1454. Doi: 10.1093/jnci/djm135.
27. 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. Biochemical Pharmacology. 2003/10/01/ 2003; 66(7): 1219-1229. Doi: 10.1016/S0006-2952(03)00468-4.
28. Sauvant C., Nowak M., Wirth C., et al. Acidosis induces multi-drug resistance in rat prostate cancer cells (AT1) in vitro and in vivo by increasing the activity of the p-glycoprotein via activation of p38. Int J Cancer. Dec 1 2008; 123(11): 2532-42. Doi: 10.1002/ijc.23818.
29. Hu P.S., Li T., Lin J.F., et al. VDR-SOX2 signaling promotes colorectal cancer stemness and malignancy in an acidic microenvironment. Signal Transduct Target Ther. Sep 9 2020; 5(1): 183. Doi: 10.1038/s41392-020-00230-7.
30. Barnes E.M.E., Xu Y., Benito A., et al. Lactic acidosis induces resistance to the pan-Akt inhibitor uprosertib in colon cancer cells. Br J Cancer. 2020/04/01 2020; 122(9): 1298-1308. Doi: 10.1038/s41416-020-0777-y.
31. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. Immunology. May 2007; 121(1): 1-14. Doi: 10.1111/j.1365-2567.2007.02587.x
32. Johnston R.J., Su L.J., Pinckney J., et al. VISTA is an acidic pH-selective ligand for PSGL-1. Nature. 2019/10/01 2019; 574(7779): 565-570. Doi: 10.1038/s41586-019-1674-5.
33. Bosticardo M., Ariotti S., Losana G., Bernabei P., Forni G., Novelli F. Biased activation of human T lymphocytes due to low extracellular pH is antagonized by B7/CD28 costimulation. European Journal of Immunology. 2001; 31(9): 2829-2838. Doi: 10.1002/1521-4141(200109)31:9<2829::AID-IMMU2829>3.0.CO;2-U.
34. Calcinotto A., Filipazzi P., Grioni M., et al. Modulation of microenvironment acidity reverses anergy in human and murine tumor-infiltrating T lymphocytes. Cancer research. Jun 1 2012; 72(11): 2746-56. Doi: 10.1158/0008-5472.can-11-1272
35. Fischer K., Hoffmann P., Voelkl S., et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. Blood. May 1 2007; 109(9): 3812-9. Doi: 10.1182/blood-2006-07-035972.
36. Vermeulen M., Giordano M., Trevani A.S., et al. Acidosis Improves Uptake of Antigens and MHC Class I-Restricted Presentation by Dendritic Cells. The Journal of Immunology. 2004; 172(5): 3196-3204. Doi: 10.4049/jimmunol.172.5.3196.
37. Gottfried E., Kunz-Schughart L.A., Ebner S., et al. Tumor-derived lactic acid modulates dendritic cell activation and antigen expression. Blood. Mar 1 2006; 107(5): 2013-21. Doi: 10.1182/blood-2005-05-1795.
38. Nasi A., Fekete T., Krishnamurthy A., et al. Dendritic cell reprogramming by endogenously produced lactic acid. J Immunol. Sep 15 2013; 191(6): 3090-9. Doi: 10.4049/jimmunol.1300772.
39. Brand A., Singer K., Koehl G.E., et al. LDHA-Associated Lactic Acid Production Blunts Tumor Immunosurveillance by T and NK Cells. Cell metabolism. Nov 8 2016; 24(5): 657-671. Doi: 10.1016/j.cmet.2016.08.011.
40. Loeffler D.A., Juneau P.L., Heppner G.H. Natural killer-cell activity under conditions reflective of tumor microenvironment. Int J Cancer. Jul 30 1991; 48(6): 895-9. Doi: 10.1002/ijc.2910480617.
41. Wang W., Singh S., Zeng D.L., King K., Nema S. Antibody Structure, Instability, and Formulation. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2007; 96(1): 1-26. Doi: 10.1002/jps.20727.
42. Latypov R.F., Hogan S., Lau H., Gadgil H., Liu D. Elucidation of acid-induced unfolding and aggregation of human immunoglobulin IgG1 and IgG2 Fc. The Journal of biological chemistry. Jan 6 2012; 287(2): 1381-96. Doi: 10.1074/jbc.M111.297697.
43. Ishikawa T., Ito T., Endo R., Nakagawa K., Sawa E., Wakamatsu K. Influence of pH on heat-induced aggregation and degradation of therapeutic monoclonal antibodies. Biological & pharmaceutical bulletin. 2010; 33(8): 1413-7. Doi: 10.1248/bpb.33.1413.
44. Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nature Reviews Immunology. 2020/11/01 2020; 20(11): 651-668. Doi: 10.1038/s41577-020-0306-5.
45. Wang T., Kumru O.S., Yi L., et al. Effect of ionic strength and pH on the physical and chemical stability of a monoclonal antibody antigen-binding fragment. J Pharm Sci. Aug 2013; 102(8): 2520-37. Doi: 10.1002/jps.23645.
46. Watanabe H., Matsumaru H., Ooishi A., et al. Optimizing pH response of affinity between protein G and IgG Fc: how electrostatic modulations affect protein-protein interactions. The Journal of biological chemistry. May 1 2009; 284(18): 12373-83. Doi: 10.1074/jbc.M809236200.
47. Klaus T., Deshmukh S. pH-responsive antibodies for therapeutic applications. Journal of Biomedical Science. 2021/01/22 2021; 28(1): 11. Doi: 10.1186/s12929-021-00709-7.
48. Pillai S.R., Damaghi M., Marunaka Y., Spugnini E.P., Fais S., Gillies R.J. Causes, consequences, and therapy of tumors acidosis. Cancer Metastasis Rev. 2019; 38(1-2): 205-222. Doi: 10.1007/s10555-019-09792-7.
49. 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. Oct 1 2003; 66(7): 1207-18. Doi: 10.1016/S0006-2952(03)00467-2.
50. Robey I.F., Baggett B.K., Kirkpatrick N.D., et al. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. Cancer research. 2009; 69(6): 2260-2268. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5575.
51. Ibrahim-Hasbim A., Wojtkowiak J.W., de Lourdes Coelho Ribeiro M., et al. Free Base Lysine Increases Survival and Reduces Metastasis in Prostate Cancer Model. Journal of cancer science & therapy. Nov 19 2011; Suppl 1(4).

52. *Ibrahim-Hasbim A., Robertson-Tessi M., Enriquez-Navas P.M., et al.* Defining Cancer Subpopulations by Adaptive Strategies Rather Than Molecular Properties Provides Novel Insights into Intratumoral Evolution. *Cancer research*. May 1 2017; 77(9): 2242-2254. Doi: 10.1158/0008-5472.can-16-2844.
53. *Ibrahim-Hasbim A., Cornell H.H., Abraham D., et al.* Systemic buffers inhibit carcinogenesis in TRAMP mice. *The Journal of urology*. Aug 2012; 188(2): 624-31. Doi: 10.1016/j.juro.2012.03.113.
54. *Ibrahim-Hasbim A., Cornell H.H., Coelbo Ribeiro Md.L., et al.* Reduction of metastasis using a non-volatile buffer. *Clin Exp Metastasis*. 2011; 28(8): 841-849. Doi: 10.1007/s10585-011-9415-7.
55. *Ibrahim-Hasbim 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 medicine*. 2017; 6(7): 1720-1729. Doi: 10.1002/cam4.1032.
56. *Pilon-Thomas S., Kodumudi K.N., El-Kenawi A.E., et al.* Neutralization of Tumor Acidity Improves Antitumor Responses to Immunotherapy. *Cancer research*. 2016; 76(6): 1381-1390. Doi: 10.1158/0008-5472.can-15-1743
57. *Pilot C., Mahipal A., Gillies R.* Buffer Therapy–Buffer Diet. *J Nutr Food Sci*. 2018; 8.
58. *Hamaguchi R, Narui R, Wada A.H.* Effects of Alkalinization Therapy on Chemotherapy Outcomes in Metastatic or Recurrent Pancreatic Cancer. *Anticancer research*. 2020; 40(2): 873-880. Doi: 10.21873/anticancer.14020.
59. *Sarno J.* Prevention and management of tumor lysis syndrome in adults with malignancy. *J Adv Pract Oncol*. 2013; 4(2): 101-106.
60. *Rosenblum D., Joshi N., Tao W., Karp J.M., Peer D.* Progress and challenges towards targeted delivery of cancer therapeutics. *Nature Communications*. 2018/04/12 2018; 9(1): 1410. Doi: 10.1038/s41467-018-03705-y.
61. *Abumanbal-Masarweh H., Koren L., Zinger A., et al.* Sodium bicarbonate nanoparticles modulate the tumor pH and enhance the cellular uptake of doxorubicin. *Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society*. 2019; 296: 1-13. Doi: 10.1016/j.jconrel.2019.01.004.
62. *Chao M., Wu H., Jin K., et al.* A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis. *eLife*. Aug 2 2016; 5 Doi:10.7554/eLife.15691.
63. *Bogdanov A., Verlov N., Knyazev N., Klimenko V., Bogdanov A., Moiseyenko V.* 46P – Intraperitoneal perfusion with sodium bicarbonate solution can significantly increase the lifespan of mice with Ehrlich ascites carcinoma. *Annals of Oncology*. 2021; 32(Suppl 5): S361-S375. Doi: 10.1016/annonc/annonc684.
64. *Becker H.M.* Carbonic anhydrase IX and acid transport in cancer. *Br J Cancer*. 2020/01/01 2020; 122(2): 157-167. Doi: 10.1038/s41416-019-0642-z.
65. *Payen V.L., Mina E., Van Hée V.F., Porporato P.E., Sonveaux P.* Monocarboxylate transporters in cancer. *Molecular Metabolism*. 2020/03/01/ 2020; 33:48-66. Doi: 10.1016/j.molmet.2019.07.006.
66. *Eaton A.F., Merkulova M., Brown D.* The H⁺-ATPase (V-ATPase): from proton pump to signaling complex in health and disease. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2021; 320(3): C392-C414. Doi: 10.1152/ajpcell.00442.2020.
67. *Hu Y., Lou J., Jin Z., et al.* Advances in research on the regulatory mechanism of NHE1 in tumors (Review). *Oncol Lett*. 2021/04/01 2021; 21(4): 273. Doi: 10.3892/ol.2021.12534.
68. *Wang B.Y., Zhang J., Wang J.L., et al.* Intermittent high dose proton pump inhibitor enhances the antitumor effects of chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. Aug 22 2015; 34(1): 85. Doi: 10.1186/s13046-015-0194-x.
69. *Zhang J.L., Liu M., Yang Q., et al.* Effects of omeprazole in improving concurrent chemoradiotherapy efficacy in rectal cancer. *World journal of gastroenterology*. Apr 14 2017; 23(14): 2575-2584. Doi: 10.3748/wjg.v23.i14.2575.
70. *Anemone A., Consolino L., Arena F., Capozza M., Longo D.L.* Imaging tumor acidosis: a survey of the available techniques for mapping in vivo tumor pH. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2019/06/01 2019; 38(1): 25-49. Doi: 10.1007/s10555-019-09782-9.
71. *Coman D., Peters D.C., Walsh J.J., et al.* Extracellular pH mapping of liver cancer on a clinical 3T MRI scanner. *Magnetic resonance in medicine*. May 2020; 83(5): 1553-1564. Doi: 10.1002/mrm.28035.
72. *Anemone A., Consolino L., Conti L., et al.* Tumour acidosis evaluated in vivo by MRI-CEST pH imaging reveals breast cancer metastatic potential. *Br J Cancer*. 2021/01/01 2021; 124(1): 207-216. Doi: 10.1038/s41416-020-01173-0.
73. *Jones K.M., Randtke E.A., Yoshimaru E.S., et al.* Clinical Translation of Tumor Acidosis Measurements with AcidoCEST MRI. *Molecular Imaging and Biology*. 2017/08/01 2017; 19(4): 617-625. Doi: 10.1007/s11307-016-1029-7.
74. *Tang Y., Xiao G., Shen Z., et al.* Noninvasive Detection of Extracellular pH in Human Benign and Malignant Liver Tumors Using CEST MRI. *Original Research. Frontiers in oncology*. 2020-November-02 2020; 10(2349). Doi: 10.3389/fonc.2020.578985.
75. *Al-Kindi S.G., Sarode A., Zullo M., et al.* Serum Bicarbonate Concentration and Cause-Specific Mortality: The National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2010. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020; 95(1): 113-123. Doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.036.
76. *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. *Frontiers in oncology*. 2019; 9: 1143-1143. Doi: 10.3389/fonc.2019.01143.