

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.230-242>  
УДК: 616-006.6-091+615.849+615.243.4+612.017.1



## Нові підходи до радіо- та хіміосенсибілізації за допомогою інгібіторів протонної помпи крізь призму патернів мікрооточення пухлинних клітин

Гладких Ф.В., <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com  
Кулініч Г.В., <https://orcid.org/0000-0002-0636-9621>, e-mail: kulinich.galina@gmail.com  
Золотарьова Т.Г., <https://orcid.org/0009-0007-6397-3183>, e-mail: imr\_omo@ukr.net

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

## New approaches to radio- and chemosensitization using proton pump inhibitors through the lens of tumor cell microenvironment patterns

Hladkykh F.V., <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com  
Kulinich H.V., <https://orcid.org/0000-0002-0636-9621>, e-mail: kulinich.galina@gmail.com  
Zolotarova T.G., <https://orcid.org/0009-0007-6397-3183>, e-mail: imr\_omo@ukr.net

State of Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

«Ми можемо вилікувати лише те, що можемо спочатку зрозуміти»  
Отто Х. Варбург, лауреат Нобелівської премії 1931 р. за відкриття метаболізму пухлин

«We can only cure what we can understand first»  
Otto H. Warburg, the 1931 Nobel laureate for discovery on tumor metabolism

### Ключові слова:

мікрооточення пухлинних клітин, радіо-резистентність, інгібітори протонної помпи, променева терапія, радіосенсибілізація, хіміосенсибілізація.

### Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович  
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ радіології, група променевої терапії;  
вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;  
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Гладких Ф.В., Кулініч Г.В.,  
Золотарьова Т.Г., 2023

### РЕЗЮМЕ

**Актуальність.** Хаотичний та неправильний ангиогенез у пухлинній тканині спричиняє дефіцит перфузії  $O_2$  у ракових пухлинах, призводить до зниження здатності до транспортування поживних речовин та видалення продуктів метаболізму з клітин, що створює передумови до формування гіпоксичного та кислого мікрооточення, яке сприяє прогресуванню пухлини, інвазії та метастазуванню. Нещодавні дослідження показали, що застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) підвищує чутливість стійких до цитотоксичних препаратів та променевої терапії ракових клітин.

**Мета роботи.** Охарактеризувати сучасні відомості про можливості застосування ІПП для подолання радіо- та хіміорезистентності.

**Матеріали та методи.** Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, eBook Business Collection, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library та ін., у яких висвітлювались відомості про шляхи до подолання радіо- та хіміорезистентності пухлинних клітин за допомогою ІПП. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: радіорезистентність, інгібітори протонної помпи, мікрооточення пухлинних клітин. На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

**Результати та їх обговорення.** Модуляція кислого мікрооточення пухлинних клітин виступає перспективним напрямком протипухлинного лікування. Аномальний градієнт рН між позаклітинним середовищем і цитоплазмою пухлинних клітини опосередковується різними іонними/протонними насосами, включаючи вакуолярну  $H^+$ -АТФазу,  $Na^+/H^-$ -обмінники, монокарбоксилатні транспортери, карбоангідрази та ін. У низці досліджень показано, що ІПП інгібують не лише  $H^+/K^+$ -АТФазу в парієтальних клітинах шлунка, а й вакуолярну  $H^+$ -АТФазу, підвищена експресія якої відмічається у пухлинних клітинах. Доповнення схеми лікування ІПП продемонструвало ефективність при пухлинних процесах різної локалізації, зокрема, у разі колоректального раку, раку яєчників, легенів, підшлункової, передміхурової та грудної залоз.

**Висновки.** Отримані за результатами аналізу літературних джерел дані вказують на перспективність проведення в Україні доклінічних та клінічних досліджень ефективності ІПП, як нових радіо- та хіміосенсибілізуючих препаратів.

#### Для цитування:

Гладких Ф.В., Кулінич Г.В., Золотарьова Т.Г. Нові підходи до радіо- та хіміосенсибілізації за допомогою інгібіторів протонної помпи крізь призму патернів мікрооточення пухлинних клітин. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2023. Т. 31. № 2. С. 230–242. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.230-242>

#### Key words:

tumor cell microenvironment, radioresistance, proton pump inhibitors, radiation therapy, radiosensitization, chemosensitization.

#### For correspondence:

*Hladkykh Fedir Volodymyrovych*  
The State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radiology;  
82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;  
e-mail: [fedir.hladkykh@gmail.com](mailto:fedir.hladkykh@gmail.com)

© *Hladkykh F.V., Kulnych H.V., Zolotarova T.G., 2023*

#### ABSTRACT

**Background.** Chaotic and improper angiogenesis in the tumor tissue causes deficit in O<sub>2</sub> perfusion in tumors, a decreased capacity to deliver nutrients and remove metabolism products from cells, creating preconditions for the formation of hypoxic and alkaline microenvironment which drives tumor progression, invasion and metastases. Recent studies have shown that the use of proton pump inhibitors (PPIs) increases sensitivity of the tumor cells that are resistant to cytotoxic drugs and radiation therapy.

**Purpose** – to provide insight into the modern data on the possibilities of the use of proton pump inhibitors for overcoming radio- and chemoresistance.

**Materials and methods.** The selection of publications was performed in such databases as Pubmed, eBook Business Collection, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library in which the data on the ways of overcoming radio- and chemoresistance of tumor cells using PPIs were described. At the first stage, the search of literature sources was carried out by the following keywords: radioresistance, proton pump inhibitors, tumor cell microenvironment. At the second stage, the abstracts of the articles were studied, and those publications that did not match the criteria of our work were excluded. At the third stage, full texts of the selected articles were studied for relevance and eligibility to be included in the references.

**Results and discussion.** The modulation of the acidic tumor cell microenvironment is a prospective direction of antitumor treatment. The abnormal pH-gradient between the extracellular environment and the cell cytoplasm is mediated by different ion/proton pumps, including vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers, monocarboxylate transporters, carbonic anhydrases, etc. Several studies have revealed that PPIs inhibit not only the H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in gastric parietal cells, but also the vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase (V-ATPase) overexpressed in tumor cells. The addition of PPIs to treatment regimen has demonstrated effectiveness in tumor processes of different localization, including those in colorectal cancer, ovarian cancer, lung cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, and breast cancer.

**Conclusions.** The obtained data from the analysis of literature sources indicate the potential of conducting preclinical and clinical trials of the effectiveness of PPIs as the new radio- and chemosensitizing drugs in Ukraine.

#### For citation:

Hladkykh FV, Kulnych HV, Zolotarova TG. New approaches to radio- and chemosensitization using proton pump inhibitors through the lens of tumor cell microenvironment patterns. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2023;31(2):230–242. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.230-242>

#### Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розроблення індивідуальних підходів до проведення антибластомної терапії у пацієнтів, які перенесли COVID-19», номер державної реєстрації: 0121U112052, прикладна, термін виконання 2022–2024 рр., наукові керівники – директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський, доктор медичних наук, професор В.П. Старенький.

#### Relationship with academic programs, plans and themes

The article is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Development of the individual approaches to antiblastom therapy in patients recovered from COVID-19», state registration number: 0121U112052, applied, period for performance: 2022–2024, led by Director of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi; Doctor of Medical Sciences, Professor V.P. Starenkiy.

#### ВСТУП

Відомо, що кислотно-лужний баланс пухлинних клітин принципово відрізняється від того, що спостерігається у нормальних тканинах [1]. Хаотичний та неправильний ангиогенез у пухлинній тканині спричи-

#### INTRODUCTION

It is known that tumor cells have an acid-base balance that is completely different to that observed in normal tissues [1]. Chaotic and improper angiogenesis in the tumor tissue causes deficit in O<sub>2</sub> perfusion in tumors,

няє дефіцит перфузії  $O_2$  у ракових пухлинах та знижену здатність до транспортування поживних речовин або видалення метаболічних відходів з клітин, що швидко проліферують. Гіпоксичні осередки формуються вже на відстані 100 мкм від кровоносних судин. У таких місцях часто є вогнищева некротична зона, оточена перинекротичною зоною, що характеризується гіпоксичним і кислотним станом [2]. Гіпоксичне та кисле мікрооточення (табл. 1), яке спричинене хронічним дисбалансом клітинного гомеостазу, що виникає в ракових клітинах, є основним фактором, що сприяє прогресуванню пухлини, інвазії та метастазуванню [3].

**Таблиця 1.** Внутрішньоклітинна та позаклітинна кислотність нормальних та пухлинних клітин  
**Table 1.** Intracellular and extracellular acidity of normal and tumor cells [1]

Тип клітин / Type of cells	Внутрішньоклітинний pH / Intracellular pH	Позаклітинний pH / Extracellular pH
Нормальні клітини / Normal cells	6,99–7,05	7,35–7,45
Пухлинні клітини / Tumor cells	7,12–7,70	6,20–6,90

Високопроліферативні ракові клітини виробляють велику кількість  $H^+$ , що утворюється в результаті гліколізу та утилізації глюкози, метаболізму амінокислот та гідролізу АТФ, що пов'язано з відтоком протонів і позаклітинним підкисленням [4]. Цей специфічний і патологічний реверс градієнта pH у ракових клітинах і тканинах, порівняно з нормальними тканинами («протонний реверс») зараз вважається однією з основних характеристик, що визначають пухлинні клітини, яка повністю змінює їх термодинамічний баланс і молекулярну енергетику [1].

За даними [3] кислий позаклітинний pH стимулює проліферацію клітин, сприяє хіміорезистентності та метастатичному потенціалу, тоді як підтримка лужного внутрішньоклітинного середовища підтримує резистентність до цитотоксичних агентів. Аномальний градієнт pH між позаклітинним середовищем і цитоплазмою клітини регулюється низкою йонних/протонних насосів (табл. 2), включаючи вакуолярну  $H^+$ -АТФазу,  $Na^+/H^+$ -обмінники (NHE –  $Na^+/H^+$  exchangers), монокарбоксилатні транспортери (MCT – monocarboxylate transporters) та карбоангідрази [1, 4, 5]

Низький позаклітинний (внутрішньопухлинний) pH є основною причиною несприйнятливості пухлини на переважну більшість цитотоксичних препаратів, головним чином через те, що пухлинне мікрооточення, багате  $H^+$ , призводить до протонування хіміотерапевтичних агентів, викликаючи як їх нейтралізацію поза клітинами, так і запобігання досягненню ними внутрішньоклітинних мішеней [5, 33].

Фармакологічне націлювання на  $H^+/K^+$ -АТФазу є стандартним методом лікування захворювань, пов'язаних із кислотністю шлункового соку та при ерадикації інфекції *Helicobacter pylori* [3]. Окрім дії на протонний насос ( $H^+/K^+$ -АТФазу), інгібіторів протонної помпи (ІПП) пригнічують активність  $H^+$ -АТФази. Недавні дослідження показали, що попереднє застосування ІПП підвищувало чутливість стійких до цитотоксичних препаратів ракових клітин, включаючи меланому, лімфому та аденокарциному шлунка. Ці результати переконливо свідчать про доцільність вивчення ІПП, як потенційних агентів, що зменшують хіміорезистентність [3].

**Мета роботи.** Охарактеризувати сучасні відомості про можливість застосування ІПП для подолання радіо- та хіміорезистентності.

a decreased capacity to deliver nutrients or remove metabolic waste from rapidly proliferating cells. Hypoxic regions develop in tumor regions that are more than 100  $\mu m$  away from blood vessels. At such locations, there is often a focal necrotic zone, surrounded by a peri-necrotic area, featuring hypoxic and acidic conditions [2]. Hypoxic and acidic microenvironment (Table 1), which is induced by the chronic imbalance of cellular homeostasis occurring in cancer cells, is a main factor driving tumor progression, invasion and metastases [3].

Highly proliferative cancer cells produce a large amount of  $H^+$  generated by glycolysis and glucose utilization, amino acid metabolism and ATP hydrolysis, all associated to proton efflux and extracellular acidification [4]. This specific and pathological reversal of the pH gradient in cancer cells and tissues compared to normal tissues («proton reversal») is now considered to be one of the main characteristics defining tumor cells that completely alters their thermodynamic balance and molecular energetics [1].

According to the data [3], the acidic extracellular pH drives cell proliferation, favors chemoresistance and promotes metastatic potential whereas maintenance of alkaline intracellular environment sustains resistance to cytotoxic agents. The abnormal pH-gradient between the extracellular environment and the cell cytoplasm is mediated by different ion/proton pumps (Table 2), including vacuolar  $H^+$ -ATPase,  $Na^+/H^+$ -exchangers, monocarboxylate transporters, and carbonic anhydrases [1].

Low extracellular (intratumoral) pH is a major cause of tumor unresponsiveness to the vast majority of cytotoxic drugs, mostly because the  $H^+$ -rich tumor microenvironment leads to protonation of the chemotherapeutic agent, causing both its neutralisation outside the cells and prevention of reaching its intracellular targets [5, 33].

Pharmacological targeting of  $H^+/K^+$ -ATPase is a standard treatment method for gastric acid-related diseases and *Helicobacter pylori* infection eradication [3]. Besides targeting the proton pump ( $H^+/K^+$ -ATPase), PPIs inhibit the activity of  $H^+$ -ATPase. Recent studies reported that the pretreatment with PPIs increased the sensitivity of drug-resistant cancer cells to cytotoxic drugs, including melanoma, lymphoma, and gastric adenocarcinoma. These results strongly suggest the relevance of studying PPIs as potential agents that decrease chemoresistance [3].

**The objective** is to provide insight into the modern data on the possibilities of the use of PPIs for overcoming radio- and chemoresistance.

**Таблиця 2.** Гіперекспресовані та/або гіперфункціонуючі транспортери пухлинних клітин  
**Table 2.** Overexpressed and/or hyperfunctioning transporters of tumor cells [4, 5]

Тип помпи Type of the pump	Клітинна локалізація Cellular localization	Функція Function	Типи раку Types of cancer
H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -АТФаза (протонна помпа) H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPase (proton pump)	Плазматичні мембрани клітин Plasma membrane	Регуляція позаклітинного pH Regulation of extracellular pH	<i>Більшість видів раку, у т.ч.:</i> <i>Most types of cancer, including:</i> рак шлунка [6] stomach cancer [6] рак передміхурової залози [7] prostate cancer [7]
H <sup>+</sup> -АТФаза (V (Vacuolar)-АТФаза) H <sup>+</sup> -ATPase (Vacuolar-ATPase)	Плазматичні мембрани клітин та органел (ендосоми, лізосоми, секреторні везикули) Plasma and organelle membranes (endosomes, lysosomes, secretory vesicles)	Закиснення позаклітинного мікрооточення та ендолізосомального компарменту [8] Acidification of extracellular microenvironment and endolysosomal compartment [8]	рак грудної залози [9] breast cancer [9] рак стравоходу [10] esophageal cancer [10] раку підшлункової залози [11] pancreatic cancer [11] недрібноклітинний рак легені [12] non-small cell lung cancer [12] плоскоклітинний рак ротової порожнини [13, 15] squamous cell oral cancer [13, 15] рак яєчників [14] ovarian cancer [14] рак шийки матки [15] cervical cancer [15] гепатоцелюлярна карцинома [16] hepatocellular carcinoma [16] глиома [17] glioma [17]
Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> -обмінник Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> exchanger (NHE I, II, IV – Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> exchangers)	Плазматичні мембрани клітин Plasma membrane	Підлужнення цитозолу та підкиснення позаклітинного мікрооточення Alkalinization of cytosol and acidification of extracellular microenvironment	рак шийки матки [18] cervical cancer [18] рак грудної залози [19] breast cancer [19] рак прямої кишки [20] rectal cancer [20] рак передміхурової залози [21] prostate cancer [21] рак шлунка [22] stomach cancer [22]
H <sup>+</sup> /лактат- транспортер H <sup>+</sup> /lactate-transporter (MCT I, III, IV – monocarboxylate transporters)	Плазматичні мембрани клітин Plasma membrane	Виведення лактату з катаболізму глюкози та підкиснення позаклітинного середовища Elimination of lactate from glucose metabolism and acidification of extracellular microenvironment	колоректальний рак [23] colorectal cancer [23] рак грудної залози [24] breast cancer [24] рак передміхурової залози [25] prostate cancer [25] рак легені [26] lung cancer [26] рак шлунка [27] stomach cancer [27]
Карбоангідраза IX/XII Carbonic anhydrase IX/XII	Плазматичні мембрани клітин Plasma membrane	Регуляція внутрішньоклітинного pH і градієнтів pH Regulation of intracellular pH and pH gradients	<i>Більшість видів раку [28], у т.ч.:</i> <i>Most types of cancer [28], including:</i> рак грудної залози [29] breast cancer [29] рак головного мозку [30] brain cancer [30] рак передміхурової залози [31] prostate cancer [31] рак легені [32] lung cancer [32]

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

**MATERIALS AND METHODS**

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), Clinical Key

The selection of publications was performed in such databases as Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>),

Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про шляхи до подолання радіо- та хіміо-резистентності пухлинних клітин за допомогою інгібіторів протонної помпи. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: радіорезистентність, інгібітори протонної помпи, мікрооточення пухлинних клітин. На другому етапі вивчалися резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) in which the data on the ways of overcoming radio- and chemoresistance of tumor cells using PPIs were described. At the first stage, the search of literature sources was carried out by the following keywords: radioresistance, proton pump inhibitors, tumor cell microenvironment. At the second stage, the abstracts of the articles were studied, and those publications that did not match the criteria of our work were excluded. At the third stage, full texts of the selected articles were studied for relevance and eligibility to be included in the references.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

## RESULTS AND DISCUSSION

Стійкість пухлинних клітин до хіміопроменевої терапії є основною клінічною проблемою, яка змінює стандарт лікування раку. Існуючі на даний момент радіосенсибілізатори, такі як цисплатин та інші цитотоксичні агенти, є неселективними, та часто пов'язані з великою кількістю побічних ефектів, включаючи ототоксичність, випадання волосся, а також гематологічні та серцево-судинні ускладнення. Відповідно, є необхідність пошуку та розробки більш безпечних та ефективних радіосенсибілізаторів. Однією із стратегій є скринінг серед існуючих препаратів, включаючи ті, які спочатку схвалені для неонкологічних показань до застосування [34].

Кислотність мікрооточення пухлинних клітин стає ключовою метою нової ери лікування раку. Фактично, хоча рак характеризується генетичною гетерогенністю, позаклітинна кислотність є загальним фенотипом майже всіх видів раку [35]. Добре відомо, що ракові клітини поглинають набагато більше глюкози, ніж нормальні клітини, і в основному переробляють її через аеробний гліколіз, так званий «ефект Варбурга» [36]. Це явище призводить до перетворення однієї молекули глюкози в дві молекули молочної кислоти та  $2\text{H}^+$  з утворенням 2АТФ (Глюкоза + 2АДФ  $\rightarrow$  2АТФ + 2 лактату +  $2\text{H}^+$  +  $2\text{H}_2\text{O}$ ), порівняно з 36 АТФ (рис. 1), що утворюється в результаті окисного метаболізму [37, 38].

The resistance of cancer cells to chemoradiation therapy is a major clinical challenge confounding standard of care in cancer. Currently available radiosensitizers, such as cisplatin and other cytotoxic agents, are non-selective and often associated with a plethora of side effects including ototoxicity, hair loss, as well as hematological and cardiovascular complications. Accordingly, there is a need to search and develop safer and more effective radiosensitizers. One strategy is to screen among existing drugs including those that are originally approved for non-oncologic indications [34].

Acidic tumor cell microenvironment is becoming a key target for the new age of cancer treatment. In fact, while cancer is characterized by genetic heterogeneity, extracellular acidity is a common phenotype of almost all cancers [35]. It is well known that compared with normal cells, cancer cells consume much more glucose and mainly process it through aerobic glycolysis, the so-called «Warburg effect» [36]. This phenomenon leads to the conversion of one molecule of glucose into two molecules of lactic acid and  $2\text{H}^+$  to produce 2 ATP (Glucose + 2ADP  $\rightarrow$  2ATP + 2 lactates +  $2\text{H}^+$  +  $2\text{H}_2\text{O}$ ), compared to 36 ATP (Fig. 1) produced by oxidative metabolism [37, 38].

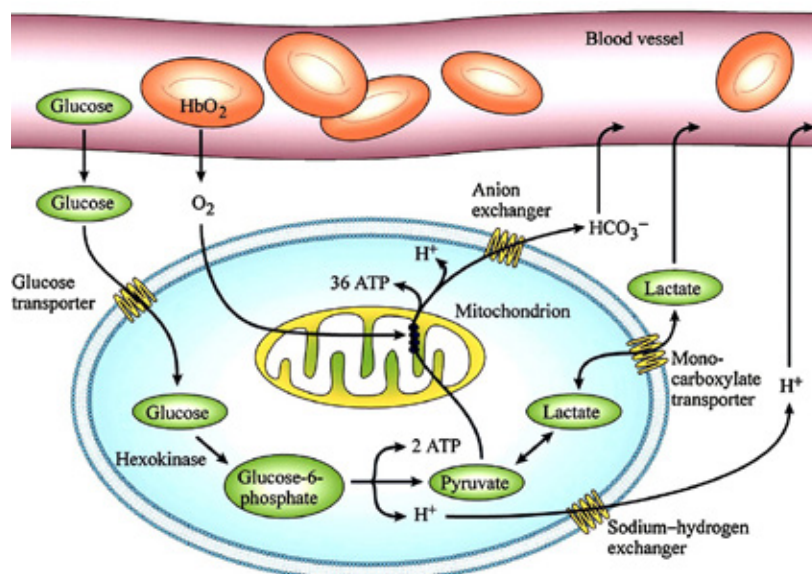


Рис. 1. Метаболізм глюкози за нормоксичних та гіпоксичних умов [38]  
 Fig. 1. Glucose metabolism under normoxic and hypoxic conditions [38]

Подібний гліколіз у пухлинних клітинах сприяє аномально високій швидкості утилізації глюкози, що, у свою чергу, призводить до накопичення молочної кислоти та продукції великої кількості  $H^+$ , пов'язаної з відтоком протонів і зниженням позаклітинного рН [39]. Інтенсивний гліколіз, та високий вміст вуглекислого газу, що утворюється під час мітохондріального дихання ракових клітин, можуть сприяти значному вивільненню  $H^+$  у позаклітинне середовище пухлини [35, 40, 41]. Повне окиснення однієї молекули глюкози до вуглекислого газу супроводжується утворенням  $6HCO_3^-$  та  $6H^+$ , що призводить до втричі більшого вироблення  $H^+$ , ніж коли глюкоза перетворюється на лактат [40, 41].

Двома найбільш вивченими регуляторами мембранного обміну протонів є вакуолярні  $H^+$ -АТФази та карбоангідази IX/XII [42]. Аномальна активність цих транспортерів створюють зворотний градієнт рН на плазматичній мембрані, який вважається ознакою злоякісності: позаклітинна кислотність та лужні умови в цитозолі [5, 33, 43]. Позаклітинна кислотність пухлини вважається вирішальним фенотипом злоякісних пухлин і незалежно від гістотипу пухлини призводить до розвитку клітин, здатних вижити в такому мікросередовищі. Варто зазначити, що нормальні клітини при рН від дуже кислого до слабкокислого гинуть або повністю блокуються у своїх функціях [35, 43]. З цієї причини кислий рН солідних пухлин був запропонований як терапевтична мішень та нова система доставки ліків для селективного протипухлинного лікування [35].

На сьогодні одними з найбільш визнаними за клінічною ефективністю модуляторами мембранних  $H^+$ -транспортерів виступають ІПП (омепразол, езомепразол, пантопразол та ін.), які, як відомо, пригнічують секрецію шлункової кислоти шляхом взаємодії з  $H^+/K^+$ -АТФ-ази. Від моменту схвалення FDA (Food and Drug Administration, США) першого ІПП – омепразолу у 1989 році, як засобу для лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, за останні 30 років препарати цієї групи значною мірою замінили антагоністи гістамінових  $H_2$ -рецепторів у лікуванні більшості гіперацидних станів у клініці гастроентерології [44].

Декілька досліджень виявили, що ІПП інгібують не лише  $H^+/K^+$ -АТФазу в парієтальних клітинах шлунка, а й вакуолярну  $H^+$ -АТФазу ( $V$ -АТФазу), підвищена експресія якої відмічається у пухлинних клітинах [4, 45, 46]. Низка клінічних досліджень показали, що ІПП мають цінні ефекти за межами шлунково-кишкового тракту, включаючи протипухлинну, хіміосенсибілізуючу та радіосенсибілізуючу дії.

Доклінічно ІПП продемонстрували суттєву протипухлинну, хіміосенсибілізуючу та радіосенсибілізуючу дії, яка виходить за межі онкологічної патології шлунка та стравоходу [43] (табл. 3).

Доповнення схеми протипухлинного лікування ІПП продемонструвало ефективність при злоякісних процесах різної локалізації, включають рак підшлункової залози [57], колоректальний рак [58], рак яєчників [59], рак передміхурової залози [60], рак грудної залози [61], рак легенів [34], меланому [62], лімфому [49], маєлому [63], остеосаркому [64], лейкемію [65] та ін. Ця широка протипухлинна активність ІПП, ймовірно, пов'язана з їх плеотропними ефектами. За даними літератури, ідентифіковано 84 завершених або триваючих клінічних досліджень ефективності ІПП як протипухлинних препаратів ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), які включають введення принаймні одного ІПП хворим на рак [34].

Similar glycolysis in tumor cells promotes an abnormally high rate of glucose utilization, which, in turn, leads to the accumulation of lactic acid and to the production of a large amount of  $H^+$  associated with proton efflux and extracellular pH reduction [39]. Intensive glycolysis and high content of carbon dioxide that is generated during the mitochondrial respiration of tumor cells can contribute to significant  $H^+$  efflux into the extracellular environment of the tumor [35, 40, 41]. Complete oxidation of one molecule of glucose to carbon dioxide is accompanied with generation of  $6HCO_3^-$  and  $6H^+$ , resulting in three times greater production of  $H^+$  than when glucose is converted to lactate [40, 41].

Two of the most studied proton flux regulators are vacuolar  $H^+$ -ATPases and carbonic anhydrases IX/XII [42]. The aberrant activity of these transporters creates a reversed pH gradient across the plasma membrane that is considered a hallmark of malignancy: extracellular acidity and alkaline conditions in the cytosol [5, 33, 43]. Extracellular acidity of the tumor is considered a crucial phenotype of malignant tumors that, independently from the tumor histotype, leads to the development of cells able to survive in such microenvironment. Notably, normal cells at pH ranging from very acidic to weakly acidic die or are entirely blocked in their functions [35, 43]. For this reason, the acidic pH of solid tumors has been proposed as a therapeutic target and a drug delivery system for selective anticancer treatment [35].

To date, the most clinically effective modulators of  $H^+$  membrane transporters are PPIs (omeprazole, esomeprazole, pantoprazole) that, as it is known, inhibit secretion of gastric acid by interacting with  $H^+/K^+$ -ATPase. Since the approval of omeprazole, the first PPI, by FDA (Food and Drug Administration, the USA) as a drug for treating gastroesophageal reflux disease in 1989, PPIs have largely replaced histamine  $H_2$ -receptor antagonists in the treatment of most hyper-acidic conditions in the branch of gastroenterology [44].

Several studies have revealed that PPIs inhibit not only the  $H^+/K^+$ -ATPase in gastric parietal cells, but also the vacuolar  $H^+$ -ATPase ( $V$ -ATPase) overexpressed in tumor cells [4, 45, 46]. A range of clinical studies have shown that PPIs have valuable effects outside the gastrointestinal tract, including antitumor, chemo- and radiosensitizing effects.

Pretreatment with PPIs has demonstrated significant antitumor, chemo-, and radiosensitizing effects that go beyond cancer pathology of stomach and esophagus (Table 3).

The addition of PPIs to antitumor treatment regimen has demonstrated effectiveness in tumor processes of different localization, including those in pancreatic cancer [57], colorectal cancer [58], ovarian cancer [59], prostate cancer [60], breast cancer [61], lung cancer [34], melanoma [62], lymphoma [49], myeloma [63], osteosarcoma [64], leukemia [65], etc. This broad antitumor activity of PPIs is presumably linked to their pleiotropic effects. According to literature data, 84 finished or ongoing clinical trials of effectiveness of PPIs as antitumor drugs ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) that involve administration of at least one PPI in cancer patients have been identified [34].

It is well known that PPIs are prodrugs needing protonation in acidic environment to be transformed into the active molecule, while chemical antitumor drugs are mostly weak bases, undergoing neutralization outside the tumor cells by protonation [66, 67]. Thus, while acidity represents a potent mechanism of tumor resistance to drugs, PPIs exploit tumor acidity to become functional [68].

**Таблиця 3.** Пухлинні клітинні лінії та пухлини, чутливі до пригнічення протонної помпи [43]  
**Table 3.** Tumor cell lines and tumors that are sensitive to inhibition of the proton pump [43]

Гістотип пухлини людини Tumor histotype	Хіміосенсибілізація Chemosensitization	Противухлинний ефект Antitumor effect	Посилання Reference
Меланома Melanoma	цисплатин/5-фторурацил/ вінбластин/ доксорубіцин cisplatin/ 5-fluorouracil/ vinblastine/ doxorubicin	Цитотоксична дія осередкована каспазами Caspase-mediated cytotoxic effect	[48, 49, 50]
В-клітинна лімфома B-cell lymphoma	вінбластин/ доксорубіцин vinblastine/ doxorubicin	Цитотоксична дія не осередкована каспазами Non-caspase-mediated cytotoxic effect	[35, 49, 50]
Т-клітинна лімфома T-cell lymphoma		Цитотоксична дія осередкована каспазами Caspase-mediated cytotoxic effect	[49, 50]
Рак грудної залози Breast cancer	цисплатин/ 5-фторурацил/ вінбластин cisplatin/ 5-fluorouracil/ vinblastine		[48]
Рак товстої кишки Colon cancer	цисплатин/5-фторурацил cisplatin/ 5-fluorouracil		[48]
Рак шлунка Stomach cancer	цисплатин/ 5-фторурацил /доксорубіцин cisplatin/ 5-fluorouracil/doxorubicin	Цитотоксична дія, апоптоз Cytotoxic effect, apoptosis	[52, 54]
Рак яєчників Ovarian cancer	цисплатин/ 5-фторурацил/вінбластин cisplatin/ 5-fluorouracil/ vinblastine		[48]
Остеосаркома Osteosarcoma	цисплатин cisplatin		[47]
Рак печінки Liver cancer		Пригнічення проліферації Inhibition of proliferation	[53, 55]
Холангіокарцинома Cholangiocarcinoma		Цитотоксична дія, апоптоз Cytotoxic effect, apoptosis	[56]

Добре відомо, що ІПП є проліками, які потребують протонування в кислому середовищі, щоб трансформуватися в активну молекулу, тоді як хімічні противухлинні препарати є переважно слабкими основами, які зазнають нейтралізації поза пухлинними клітинами шляхом протонування [66, 67]. Таким чином, хоча кислотність є потужним механізмом резистентності пухлини до ліків, ІПП використовує кислотність пухлини, щоб активувати власну функціональність [68].

Результати досліджень De Milito et al. щодо впливу попереднього застосування ІПП на ріст меланоми та остеосаркоми, а також чутливість до цисплатину виявили, що введення ІПП підвищувало чутливість клітинних ліній пухлини до дії цисплатину [69].

Luciani F. та співавт. [48] оцінили чутливість кількох резистентних до лікування клітинних ліній раку людини після лікування ІПП езомепразолом та омепразолом, і їхні дані показують, що попередня обробка ракових клітин ІПП призвела до зменшення величини половинної максимальної інгібуючої концентрації (IC50) для хіміотерапевтичних засобів цисплатину, вінбластину та 5-фторурацилу, порівняно з контролем без ІПП. Крім того, їх *in vivo* дослідження показало, що попередня обробка прищеплених пухлин ІПП підвищує чутливість пухлинних клітин до цисплатину, що призводить до значного зменшення маси пухлини [34, 48].

Wang X. та співавт. [70] встановили, що ІПП підвищують хіміочутливість пацієнтів із прогресуючим колоректальним раком до 5-фторурацилу. Пацієнти, які отримували ІПП, мали кращу загальну виживаність і виживаність без прогресування, ніж пацієнти, які не отримували ІПП під час хіміотерапії. Частота нудоти та блювання також була нижчою у пацієнтів, які отримували ІПП, ніж у тих, хто не отримував ІПП. Ці результати вказують на те, що ІПП можуть бути

The results of studies performed by De Milito et al. evaluating the effects of PPI pretreatment on melanoma and osteosarcoma growth and cisplatin sensitivity have revealed that administration of PPIs increased sensitivity of tumor cell lines to cisplatin effect [69].

Luciani F. et al. [48] assessed the sensitivity of several treatment-resistant human cancer cell lines upon treatment with the PPIs esomeprazole and omeprazole, and their data shows that pretreatment of the cancer cells with the PPIs resulted in order of magnitude reduction in the half maximal inhibitory concentration (IC50) values for the chemotherapeutic agents cisplatin, vinblastine and 5-fluorouracil compared to no PPI control. Additionally, their *in vivo* study demonstrated that pretreatment of engrafted tumors with PPIs increased sensitivity of the tumor cells to cisplatin resulting in significant reduction in tumor weight [34, 48].

Wang X. et al. [70] found that PPIs increased chemosensitivity to 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. Patients who received PPIs had better overall survival and progression-free survival than patients who did not receive PPIs. The incidence of nausea and vomiting was also lower in patients receiving PPIs than in those who did not receive PPIs. These results indicate that PPIs may be successfully incorporated into the treatment regimen to increase the chemotherapeutic effect for patients with colorectal cancer [73].

Tozzi M. et al. [71] demonstrated that PPIs reduced pancreatic adenocarcinoma progression. The researchers showed that PPI pantoprazole significantly reduced human cancer cell proliferation by inhibiting cellular H<sup>+</sup> extrusion, increasing K<sup>+</sup> conductance and promoting cyclin D1-dependent cell cycle arrest and preventing STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) signaling protein activation. Pantoprazole also decreased

успішно включені в лікувальний режим для посилення хіміотерапевтичного ефекту для пацієнтів з колоректальним раком [73].

Tozzi M. та співавт. [71] продемонстрували, що ІПП зменшують прогресування аденокарциноми підшлункової залози. Дослідниками продемонстровано, що ІПП пантопразол суттєво знижував проліферацію ракових клітин людини шляхом інгібування клітинної екструзії  $H^+$ , підвищення  $K^+$  провідності та сприяння зупинці циклін-D1-залежного клітинного циклу та запобіганню активації сигнального білка STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3). Пантопразол також зменшував секрецію колагену із зірчастих клітин підшлункової залози. Важливо, що дослідження *in vivo* показують, що лікування пантопразолом мишей із пухлинами зменшувало розмір пухлини, фіброз і експресію ангіогенних маркерів. Ця робота дала перші доведення того, що  $H^+/K^+$ -АТФази сприяють прогресуванню протокової аденокарциноми підшлункової залози і що на них можуть націлюватися ІПП, а це є багатообіцяючою терапевтичною стратегією при вказаній патології.

Роботи Irrera P. та співавт. [72] показали, що ІПП можуть впливати на виживаність клітин *in vitro* та змінювати позаклітинні значення рН до менш кислотних значень у клітинних лініях раку передміхурової залози людини.

Результати досліджень Lindner K. та співавт. [74] засвідчили, що ІПП впливають на виживаність пухлинних клітин, метастатичний потенціал і резистентність до хіміотерапії, а також впливають на експресію важливих для резистентності мікроРНК при раку стравоходу.

Wang C.J. та співавт. [75] показали, ІПП пригнічують виживання клітин раку молочної залози шляхом націлювання на синтазу жирних кислот, що призводить до апоптозу внаслідок окисних пошкоджень ДНК і сенсibilізації клітинної стійкості до доксорубіцину та іонізуючого випромінювання. Вивчення медичних карт 6754 хворих на рак молочної залози показало, що використання ІПП значно збільшило загальну виживаність і зменшило рецидиви захворювання у цих пацієнтів, що дозволяє розглядати можливість перепрофілювання ІПП як протипухлинних препаратів для лікування раку молочної залози.

У дослідженні [76] окреслено кілька механізмів, за допомогою яких ракові клітини розвивають стійкість до променевої терапії крізь призму розуміння того, як ІПП можуть подолати цю радіаційну стійкість. Нові дослідження вказують на те, що ІПП можуть посилити ефект іонізуючого випромінювання для покращення контролю пухлин, що спонукає використовувати широкий запас безпеки та плеотропний ефект ІПП для підвищення чутливості ракових клітин до променевої та хіміопроменевої терапії. Очікується, що нові стратегії протипухлинного лікування з застосуванням ІПП підвищать терапевтичний індекс шляхом зменшення спричиненої радіацією токсичності нормальних тканин [77]. Враховуючи, що ІПП є препаратами, схваленими FDA, вони мають потенціал для швидкого впровадження в клініку онкології з новим профілем – радіо-/хіміосенсibilізатори.

collagen secretion from pancreatic stellate cells. Importantly, *in vivo* studies show that pantoprazole treatment of tumor-bearing mice reduced tumor size, fibrosis and expression of angiogenic markers. This work provided the first evidence that  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPases contribute to pancreatic ductal adenocarcinoma progression and that these can be targeted by PPIs, thus proving a promising therapeutic strategy in this pathology.

The works performed by Irrera P. et al. [72] showed that PPIs can affect *in vitro* cell survival and modify extracellular pH values towards less acidic values in human prostate cancer cell lines.

The results of the studies conducted by Lindner K. et al. [74] reported that PPIs impacted on tumor cell survival, metastatic potential and resistance to chemotherapy, and they also affected the expression of resistance-relevant miRNAs in esophageal cancer.

Wang C.J. et al. [75] showed that PPIs suppressed breast cancer cell survival by targeting fatty acid synthase, resulting in apoptosis from oxidative DNA damages and sensitization of cellular resistance to doxorubicin and ionizing radiation. Mining electronic medical records of 6754 breast cancer patients showed that PPI usage significantly increased overall survival and reduced disease recurrence of these patients. This fact allows the possibility of repurposing PPIs as anticancer drugs for breast cancer treatment to be considered.

In the study by Hebert K. et al. [76] several mechanisms by which cancer cells develop resistance to radiation therapy are outlined through the lens of understanding how PPIs may overcome the radioresistance. New studies indicate that PPIs may also enhance the effect of ionizing radiation to improve tumor control, thus urging the wide safety margin and pleiotropic effect of PPIs to be leveraged to sensitize cancer cells to radiation and chemoradiation therapy. New strategies of antitumor treatment with the use of PPIs are expected to increase the therapeutic index by reducing radiation-induced normal tissue toxicity [77]. Given that PPIs are FDA-approved drugs, they have the potential to be fast-tracked into the clinic of oncology with a new profile – radio-/chemosensitizers.

## ВИСНОВКИ

Кислий патерн позаклітинного мікрооточення пухлинних клітин стимулює проліферацію, сприяє хіміо-

## CONCLUSIONS

The acidic pattern of the tumor cell microenvironment drives cell proliferation, favors chemoresistance and



резистентності та метастатичному потенціалу, тоді як підтримка лужного внутрішньоклітинного рН підтримує резистентність до цитотоксичних агентів. Модуляція кислої мікрооточення пухлинних клітин виступає перспективним напрямком протипухлинного лікування. Доповнення схеми лікування ІПП продемонструвало ефективність при пухлинних процесах різної локалізації, зокрема, у разі колоректального раку, раку яєчників, легенів, раку підшлункової, передміхурової та грудної залоз.

promotes metastatic potential whereas maintenance of alkaline intracellular pH sustains resistance to cytotoxic agents. The modulation of the acidic tumor cell microenvironment is a prospective direction of antitumor treatment. The addition of PPIs to treatment regimen has demonstrated effectiveness in tumor processes of different localization, including those in colorectal cancer, ovarian cancer, lung cancer, pancreatic cancer, prostate cancer, and breast cancer.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

## REFERENCES

- Harguindey S., Arranz J.L., Polo Orozco J.D., Rauch C., Fais S., Cardone R.A., Reshkin S.J. Cariporide and other new and powerful NHE1 inhibitors as potentially selective anticancer drugs – an integral molecular/biochemical/metabolic/clinical approach after one hundred years of cancer research. *Journal of translational medicine*. 2013. Vol. 11. 282 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-282>
- 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. DOI: <https://doi.org/10.37349/etat.2020.00005>
- Huang S., Chen M., Ding X., Zhang X., Zou X. Proton pump inhibitor selectively suppresses proliferation and restores the chemosensitivity of gastric cancer cells by inhibiting STAT3 signaling pathway. *International immunopharmacology*. 2013. Vol. 17(3). P. 585–592. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.07.021>
- Spugnini E.P., Sonveaux P., Stock C., Perez-Sayans M., De Milioto A. et al. Proton channels and exchangers in cancer. *Biochimica et biophysica acta*. 2015. Vol. 1848. P. 2715–2726. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2014.10.015>
- Barar J., Omid Y. Dysregulated pH in Tumor Microenvironment Checkmates Cancer Therapy. *BiolImpacts Bl*. 2013. Vol. 3(4). P. 149–162. DOI: <https://doi.org/10.5681/bi.2013.036>
- Kai K., Satake M., Tokunaga O. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type with signet-ring cell carcinoma component: A case report and review of the literature. *World journal of gastroenterology*. 2018. Vol. 24(26). P. 2915–2920. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2915>
- Streif D., Iglseider E., Hauser-Kronberger C., Fink K.G., Jakob M., Ritter M. Expression of the non-gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase ATP12A in normal and pathological human prostate tissue. *Cellular physiology and biochemistry*. 2011. Vol. 28(6). P. 1287–1294. DOI: <https://doi.org/10.1159/000335860>
- Whitton B., Okamoto H., Packham G., Crabb S.J. Vacuolar ATPase as a potential therapeutic target and mediator of treatment resistance in cancer. *Cancer medicine*. 2018. Vol. 7(8). P. 3800–3811. DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1594>
- Martínez-Zaguilán R., Raghunand N., Lynch R.M., Bellamy W., Martínez G.M. et al. pH and drug resistance. I. Functional expression of plasmalemmal V-type H<sup>+</sup>-ATPase in drug-resistant human breast carcinoma cell lines. *Biochemical pharmacology*. 1999. Vol. 57(9). P. 1037–1046. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00022-2](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00022-2)
- Son S.W., Chau G.C., Kim S.T., Um S.H. Vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase Subunit V0C Regulates Aerobic Glycolysis of Esophageal Cancer Cells via PKM2 Signaling. *Cells*. 2019. Vol. 8(10). 1137 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8101137>
- Chung C., Mader C.C., Schmitz J.C., Atladottir J., Fitchev P. et al. The vacuolar-ATPase modulates matrix metalloproteinase isoforms in human pancreatic cancer. *Laboratory investigation*. 2011. Vol. 91(5). P. 732–743. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.8>
- Lu Q., Lu S., Huang L., Wang T., Wan Y. et al. The expression of V-ATPase is associated with drug resistance and pathology of non-small-cell lung cancer. *Diagnostic pathology*. 2013. Vol. 8. 145 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-145>
- García-García A., Pérez-Sayáns M., Rodríguez M.J., Antúnez-López J., Barros-Angueira F. et al. Immunohistochemical localization of C1 subunit of V-ATPase (ATPase C1) in oral squamous cell cancer and normal oral mucosa. *Biotechnic & histochemistry*. 2012. Vol. 87(2). P. 133–139. DOI: <https://doi.org/10.3109/10520295.2011.574647>
- Kulshrestha A., Katara G.K., Ibrahim S., Pamarthy S., Jaiswal M.K. et al. Vacuolar ATPase «a2» isoform exhibits distinct cell surface accumulation and modulates matrix metalloproteinase activity in ovarian cancer. *Oncotarget*. 2015. Vol. 6(6). P. 3797–3810. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2902>
- Pérez-Sayáns M., Reboiras-López M.D., Somoza-Martín J.M., Barros-Angueira F., Diz P.G., Rey J.M., García-García A. Measurement of ATP6V1C1 expression in brush cytology samples as a diagnostic and prognostic marker in oral squamous cell carcinoma. *Cancer biology & therapy*. 2010. Vol. 9(12). P. 1057–1064. DOI: <https://doi.org/10.4161/cbt.9.12.11880>
- Harguindey S., Arranz J.L., Polo Orozco J.D., Rauch C., Fais S., Cardone R.A., Reshkin S.J. Cariporide and other new and powerful NHE1 inhibitors as potentially selective anticancer drugs – an integral molecular/biochemical/metabolic/clinical approach after one hundred years of cancer research. *Journal of translational medicine*. 2013;11:282. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-282>
- Ward C., Meehan J., Gray ME, Murray AF, Argyle DJ, Kunkler IH, Langdon SP. The impact of tumour pH on cancer progression: strategies for clinical intervention. *Exploration of targeted anti-tumor therapy*. 2020;1(2):71–100. (In English). DOI: <https://doi.org/10.37349/etat.2020.00005>
- Huang S, Chen M, Ding X, Zhang X, Zou X. Proton pump inhibitor selectively suppresses proliferation and restores the chemosensitivity of gastric cancer cells by inhibiting STAT3 signaling pathway. *International immunopharmacology*. 2013;17(3):585–92. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.07.021>
- Spugnini EP, Sonveaux P, Stock C, Perez-Sayans M, De Milioto A et al. Proton channels and exchangers in cancer. *Biochimica et biophysica acta*. 2015;1848:2715–26. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbame.2014.10.015>
- Barar J, Omid Y. Dysregulated pH in Tumor Microenvironment Checkmates Cancer Therapy. *BiolImpacts Bl*. 2013;3(4):149–62. (In English). DOI: <https://doi.org/10.5681/bi.2013.036>
- Kai K, Satake M, Tokunaga O. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type with signet-ring cell carcinoma component: A case report and review of the literature. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(26):2915–20. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i26.2915>
- Streif D, Iglseider E, Hauser-Kronberger C, Fink KG, Jakob M, Ritter M. Expression of the non-gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase ATP12A in normal and pathological human prostate tissue. *Cellular physiology and biochemistry*. 2011;28(6):1287–94. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1159/000335860>
- Whitton B, Okamoto H, Packham G, Crabb SJ. Vacuolar ATPase as a potential therapeutic target and mediator of treatment resistance in cancer. *Cancer medicine*. 2018;7(8):3800–11. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/cam4.1594>
- Martínez-Zaguilán R, Raghunand N, Lynch RM, Bellamy W, Martínez GM et al. pH and drug resistance. I. Functional expression of plasmalemmal V-type H<sup>+</sup>-ATPase in drug-resistant human breast carcinoma cell lines. *Biochemical pharmacology*. 1999;57(9):1037–46. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00022-2](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00022-2)
- Son SW, Chau GC, Kim ST, Um SH. Vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase Subunit V0C Regulates Aerobic Glycolysis of Esophageal Cancer Cells via PKM2 Signaling. *Cells*. 2019;8(10):1137. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8101137>
- Chung C, Mader CC, Schmitz JC, Atladottir J, Fitchev P et al. The vacuolar-ATPase modulates matrix metalloproteinase isoforms in human pancreatic cancer. *Laboratory investigation*. 2011;91(5):732–43. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.8>
- Lu Q, Lu S, Huang L, Wang T, Wan Y et al. The expression of V-ATPase is associated with drug resistance and pathology of non-small-cell lung cancer. *Diagnostic pathology*. 2013;8:145. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/1746-1596-8-145>
- García-García A, Pérez-Sayáns M, Rodríguez MJ, Antúnez-López J, Barros-Angueira F et al. Immunohistochemical localization of C1 subunit of V-ATPase (ATPase C1) in oral squamous cell cancer and normal oral mucosa. *Biotechnic & histochemistry*. 2012;87(2):133–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3109/10520295.2011.574647>
- Kulshrestha A, Katara GK, Ibrahim S, Pamarthy S, Jaiswal MK et al. Vacuolar ATPase «a2» isoform exhibits distinct cell surface accumulation and modulates matrix metalloproteinase activity in ovarian cancer. *Oncotarget*. 2015;6(6):3797–810. (In English). DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2902>
- Pérez-Sayáns M, Reboiras-López MD, Somoza-Martín JM, Barros-Angueira F, Diz PG, Rey JM, García-García A. Measurement of ATP6V1C1 expression in brush cytology samples as a diagnostic and prognostic marker in oral squamous cell carcinoma. *Cancer biology & therapy*. 2010;9(12):1057–64. (In English). DOI: <https://doi.org/10.4161/cbt.9.12.11880>

16. Xu J., Xie R., Liu X., Wen G., Jin H. et al. Expression and functional role of vacuolar H(+)-ATPase in human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2012. Vol. 33(12). P. 2432–2440. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs277>
17. Gleize V., Boisselier B., Marie Y., Poëa-Guyon S., Sanson M., Morel N. The renal v-ATPase  $\alpha 4$  subunit is expressed in specific subtypes of human gliomas. *Glia*. 2012. Vol. 60(6). P. 1004–1012. DOI: <https://doi.org/10.1002/glia.22332>
18. Shen M.R., Wilkins R.J., Chou C.Y., Ellory J.C. Anion exchanger isoform 2 operates in parallel with Na(+)/H(+) exchanger isoform 1 during regulatory volume decrease of human cervical cancer cells. *FEBS letters*. 2002. Vol. 512. P. 52–58. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)03317-8](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)03317-8)
19. Reshkin S.J., Bellizzi A., Cardone R.A., Tommasino M., Casavola V., Paradiso A. Paclitaxel induces apoptosis via protein kinase A- and p38 mitogen-activated protein-dependent inhibition of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger (NHE) isoform 1 in human breast cancer cells. *Clinical cancer research*. 2003. Vol. 9. P. 2366–2373.
20. Beltran A.R., Ramirez M.A., Carraro-Lacroix L.R., Hiraki Y., Reboucas N.A., Malnic G. NHE1, NHE2, and NHE4 contribute to regulation of cell pH in T84 colon cancer cells. *Pflügers Archiv*. 2008. Vol. 455. P. 799–810. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0333-0>
21. Steffan J.J., Snider J.L., Skalli O., Welbourne T., Cardelli J.A. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers and RhoA regulate acidic extracellular pH-induced lysosome trafficking in prostate cancer cells. *Traffic*. 2009. Vol. 10. P. 737–753. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2009.00904.x>
22. Hosogi S., Miyazaki H., Nakajima K.I., Ashihara E., Niisato N., Kusuzaki K. et al. An Inhibitor of Na/H(+) Exchanger (NHE), Ethyl-Isopropyl Amiloride (EIPA), Diminishes Proliferation of MKN28 Human Gastric Cancer Cells by Decreasing the Cytosolic Cl(-) Concentration via DIDS-Sensitive Pathways. *Cellular physiology and biochemistry*. 2012. Vol. 30. P. 1241–1253. DOI: <https://doi.org/10.1159/000343315>
23. Verstraete M., Debuquoy A., Devos E., Sagaert X., Penninckx F., Begg A. et al. Investigation of possible endogenous hypoxia markers in colorectal cancer. *International journal of radiation biology*. 2013. Vol. 89. P. 9–15. DOI: <https://doi.org/10.3109/09553002.2012.715789>
24. Witkiewicz A.K., Whitaker-Menezes D., Dasgupta A., Philp N.J., Lin Z. et al. Using the «reverse Warburg effect» to identify high-risk breast cancer patients: stromal MCT4 predicts poor clinical outcome in triple-negative breast cancers. *Cell Cycle*. 2012. Vol. 11. P. 1108–1117. DOI: <https://doi.org/10.4161/cc.11.6.19530>
25. Kim H.S., Masko E.M., Poulton S.L., Kennedy K.M., Pizzo S.V., Dewhirst M.W. et al. Carbohydrate restriction and lactate transporter inhibition in a mouse xenograft model of human prostate cancer. *BJU international*. 2012. Vol. 110. P. 1062–1069. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.10971.x>
26. Izumi H., Takahashi M., Uramoto H., Nakayama Y., Oyama T., Wang K.Y. et al. Monocarboxylate transporters 1 and 4 are involved in the invasion activity of human lung cancer cells. *Cancer science*. 2011. Vol. 102. P. 1007–1013. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01908.x>
27. Pinheiro C., Longatto-Filho A., Simoes K., Jacob C.E., Bresciani C.J., Zilberstein B. et al. The prognostic value of CD147/EMMPRIN is associated with monocarboxylate transporter 1 co-expression in gastric cancer. *European journal of cancer*. 2009. Vol. 45. P. 2418–2424. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01908.x>
28. Salmon A.J., Williams M.L., Wu Q.K., Morizzi J., Gregg D., Charman S.A. et al. Metalloocene-based inhibitors of cancer-associated carbonic anhydrase enzymes IX and XII. *Journal of medicinal chemistry*. 2012. Vol. 55. P. 5506–5517. DOI: <https://doi.org/10.1021/jm300427m>
29. Dolatkah M., Omid Y. Renewed interests in carbonic anhydrase IX in relevance to breast cancer treatment. *Bioimpacts*. 2019. Vol. 9(4). P. 195–197. DOI: <https://doi.org/10.15171/bi.2019.24>
30. Said H.M., Supuran C.T., Hageman C., Staab A., Polat B., Katzer A. et al. Modulation of carbonic anhydrase 9 (CA9) in human brain cancer. *Current pharmaceutical design*. 2010. Vol. 16. P. 3288–3299. DOI: <https://doi.org/10.2174/138161210793429788>
31. Smyth L.G., O'Hurley G., O'Grady A., Fitzpatrick J.M., Kay E., Watson R.W. Carbonic anhydrase IX expression in prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2010. Vol. 13. P. 178–181.
32. Nakao M., Ishii G., Nagai K., Kawase A., Kenmotsu H., Kon-No H. et al. Prognostic significance of carbonic anhydrase IX expression by cancer-associated fibroblasts in lung adenocarcinoma. *Cancer*. 2009. Vol. 115. P. 2732–2743. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.24303>
33. Daniel C., Bell C., Burton C., Harguindey S., Reshkin S.J., Rauch C. The role of proton dynamics in the development and maintenance of multidrug resistance in cancer. *Biochimica et biophysica acta*. 2013. Vol. 1832(5). P. 606–617. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.01.020>
34. Hebert K.A., Jaramillo S., Yu W., Wang M., Veeramachaneni R., Sandulache V.C. et al. Esomeprazole enhances the effect of ionizing radiation to improve tumor control. *Oncotarget*. 2021. Vol. 12. P. 1339–1353. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28008>
35. Iessi E., Logozzi M., Mizzi D., Di Raimo R., Supuran C.T., Fais S. Rethinking the Combination of Proton Exchanger Inhibitors in Cancer Therapy. *Metabolites*. 2017. Vol. 8(1). 2 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo8010002>
16. Xu J., Xie R., Liu X., Wen G., Jin H. et al. Expression and functional role of vacuolar H(+)-ATPase in human hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2012;33(12):2432–40. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs277>
17. Gleize V., Boisselier B., Marie Y., Poëa-Guyon S., Sanson M., Morel N. The renal v-ATPase  $\alpha 4$  subunit is expressed in specific subtypes of human gliomas. *Glia*. 2012;60(6):1004–12. DOI: <https://doi.org/10.1002/glia.22332>
18. Shen MR, Wilkins RJ, Chou CY, Ellory JC. Anion exchanger isoform 2 operates in parallel with Na(+)/H(+) exchanger isoform 1 during regulatory volume decrease of human cervical cancer cells. *FEBS letters*. 2002;512:52–8. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(01\)03317-8](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(01)03317-8)
19. Reshkin SJ, Bellizzi A, Cardone RA, Tommasino M, Casavola V, Paradiso A. Paclitaxel induces apoptosis via protein kinase A- and p38 mitogen-activated protein-dependent inhibition of the Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger (NHE) NHE isoform 1 in human breast cancer cells. *Clinical cancer research*. 2003;9:2366–73. (In English).
20. Beltran AR, Ramirez MA, Carraro-Lacroix LR, Hiraki Y, Reboucas NA, Malnic G. NHE1, NHE2, and NHE4 contribute to regulation of cell pH in T84 colon cancer cells. *Pflügers Archiv*. 2008;455:799–810. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0333-0>
21. Steffan JJ, Snider JL, Skalli O, Welbourne T, Cardelli JA. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchangers and RhoA regulate acidic extracellular pH-induced lysosome trafficking in prostate cancer cells. *Traffic*. 2009;10:737–53. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2009.00904.x>
22. Hosogi S, Miyazaki H, Nakajima KI, Ashihara E, Niisato N, Kusuzaki K et al. An Inhibitor of Na/H(+) Exchanger (NHE), Ethyl-Isopropyl Amiloride (EIPA), Diminishes Proliferation of MKN28 Human Gastric Cancer Cells by Decreasing the Cytosolic Cl(-) Concentration via DIDS-Sensitive Pathways. *Cellular physiology and biochemistry*. 2012;306:1241–53. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1159/000343315>
23. Verstraete M, Debuquoy A, Devos E, Sagaert X, Penninckx F, Begg A et al. Investigation of possible endogenous hypoxia markers in colorectal cancer. *International journal of radiation biology*. 2013;89:9–15. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3109/09553002.2012.715789>
24. Witkiewicz AK, Whitaker-Menezes D, Dasgupta A, Philp NJ, Lin Z et al. Using the «reverse Warburg effect» to identify high-risk breast cancer patients: stromal MCT4 predicts poor clinical outcome in triple-negative breast cancers. *Cell Cycle*. 2012;116:1108–17. (In English). DOI: <https://doi.org/10.4161/cc.11.6.19530>
25. Kim HS, Masko EM, Poulton SL, Kennedy KM, Pizzo SV, Dewhirst MW. et al. Carbohydrate restriction and lactate transporter inhibition in a mouse xenograft model of human prostate cancer. *BJU international*. 2012;110:1062–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.10971.x>
26. Izumi H, Takahashi M, Uramoto H, Nakayama Y, Oyama T, Wang KY et al. Monocarboxylate transporters 1 and 4 are involved in the invasion activity of human lung cancer cells. *Cancer science*. 2011;102:1007–13. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01908.x>
27. Pinheiro C, Longatto-Filho A, Simoes K, Jacob CE, Bresciani CJ, Zilberstein B et al. The prognostic value of CD147/EMMPRIN is associated with monocarboxylate transporter 1 co-expression in gastric cancer. *European journal of cancer*. 2009;45:2418–24. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01908.x>
28. Salmon AJ, Williams ML, Wu QK, Morizzi J, Gregg D, Charman SA et al. Metalloocene-based inhibitors of cancer-associated carbonic anhydrase enzymes IX and XII. *Journal of medicinal chemistry*. 2012;55:5506–17. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1021/jm300427m>
29. Dolatkah M, Omid Y. Renewed interests in carbonic anhydrase IX in relevance to breast cancer treatment. *Bioimpacts*. 2019;9(4):195–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.15171/bi.2019.24>
30. Said HM, Supuran CT, Hageman C, Staab A, Polat B, Katzer A et al. Modulation of carbonic anhydrase 9 (CA9) in human brain cancer. *Current pharmaceutical design*. 2010;16:3288–99. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2174/138161210793429788>
31. Smyth LG, O'Hurley G, O'Grady A, Fitzpatrick JM, Kay E, Watson RW. Carbonic anhydrase IX expression in prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2010;13:178–81. (In English).
32. Nakao M, Ishii G, Nagai K, Kawase A, Kenmotsu H, Kon-No H et al. Prognostic significance of carbonic anhydrase IX expression by cancer-associated fibroblasts in lung adenocarcinoma. *Cancer*. 2009;115:2732–43. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.24303>
33. Daniel C, Bell C, Burton C, Harguindey S, Reshkin SJ, Rauch C. The role of proton dynamics in the development and maintenance of multidrug resistance in cancer. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1832(5):606–17. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.01.020>
34. Hebert KA, Jaramillo S, Yu W, Wang M, Veeramachaneni R, Sandulache VC et al. Esomeprazole enhances the effect of ionizing radiation to improve tumor control. *Oncotarget*. 2021;12:1339–53. (In English). DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28008>
35. Iessi E, Logozzi M, Mizzi D, Di Raimo R, Supuran CT, Fais S. Rethinking the Combination of Proton Exchanger Inhibitors in Cancer Therapy. *Metabolites*. 2017;8(1):2. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo8010002>

36. Cairns R.A., Harris I.S., Mak T.W. Regulation of cancer cell metabolism. *Nature reviews. Cancer*. 2011. Vol. 11(2). P. 85–95. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2981>
37. Vander Heiden M.G., Cantley L.C., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009. Vol. 324(5930). P. 1029–1033. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1160809>
38. Gatenby R.A., Gillies R.J. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nature reviews. Cancer*. 2004. Vol. 4. P. 891–899. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1478>
39. Trédan O., Galmarini C.M., Patel K., Tannock I.F. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007. Vol. 99(19). P. 1441–1454. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djm135>
40. Mookerjee S.A., Goncalves R.L.S., Gerencser A.A., Nicholls D.G., Brand M.D. The contributions of respiration and glycolysis to extracellular acid production. *Biochimica et biophysica acta*. 2015. Vol. 1847(2). P. 171–181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbabc.2014.10.005>
41. Corbet C., Feron O. Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. *Nature reviews. Cancer*. 2017. Vol. 17(10). P. 577–593. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.77>
42. Supuran C.T. Carbonic Anhydrase Inhibition and the Management of Hypoxic Tumors. *Metabolites*. 2017. Vol. 7(3). 48 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo7030048>
43. Fais S., Venturi G., Gatenby B. Microenvironmental acidosis in carcinogenesis and metastases: new strategies in prevention and therapy. *Cancer metastasis reviews*. 2014. Vol. 33(4). P. 1095–1108. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-014-9531-3>
44. Tvingstholm S.A., Dehlerdorff C., Østerlind K., Friis S., Jäättelä M. Proton pump inhibitor use and cancer mortality. *International journal of cancer*. 2018. Vol. 143(6). P. 1315–1326. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31529>
45. Ikemura K., Hiramatsu S., Okuda M. Drug Repositioning of Proton Pump Inhibitors for Enhanced Efficacy and Safety of Cancer Chemotherapy. *Frontiers in pharmacology*. 2017. Vol. 8. 911 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00911>
46. Mullin J.M., Gabello M., Murray L.J., Farrell C.P., Bellows J. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug discovery today*. 2009. Vol. 14. P. 647–660. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.03.014>
47. Fais S. Proton pump inhibitor-induced tumour cell death by inhibition of a detoxification mechanism. *Journal of internal medicine*. 2010. Vol. 267(5). P. 515–525. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02225.x>
48. Luciani F., Spada M., De Milito A., Molinari A., Rivoltini L. et al. Effect of proton pump inhibitor pretreatment on resistance of solid tumors to cytotoxic drugs. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004. Vol. 96. P. 1702–1713. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djh305>
49. De Milito A., Canese R., Marino M.L. et al. pH-dependent antitumor activity of proton pump inhibitors against human melanoma is mediated by inhibition of tumor acidity. *International journal of cancer*. 2010. Vol. 127(1). P. 207–219. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.25009>
50. Wahl M.L., Owen J.A., Burd R. et al. Regulation of intracellular pH in human melanoma: potential therapeutic implications. *Molecular cancer therapeutics*. 2002. Vol. 1. P. 617–628.
51. De Milito A., Iessi E., Logozzi M. et al. Proton pump inhibitors induce apoptosis of human B-cell tumors through a caspase-independent mechanism involving reactive oxygen species. *Cancer research*. 2007. Vol. 67. P. 5408–5417. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4095>
52. Chen M., Zou X., Luo H. et al. Effects and mechanisms of proton pump inhibitors as a novel chemosensitizer on human gastric adenocarcinoma (SGC7901) cells. *Cell biology international*. 2009. Vol. 33. P. 1008–1019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2009.05.004>
53. Lu X., Qin W., Li J. et al. The growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma xenografts are inhibited by small interfering RNA targeting to the subunit ATP6L of proton pump. *Cancer research*. 2005. Vol. 65. P. 6843–6849. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3822>
54. Yeo M., Kim D.K., Park H.J., Cho S.W., Cheong J.Y., Lee K.J. Blockage of intracellular proton extrusion with proton extrusions with proton pump inhibitor induces apoptosis in gastric cancer. *Cancer science*. 2008. Vol. 99. 185 p. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00642.x>
55. Morimura T., Fujita K., Akita M., Nagashima M., Satomi A. The proton pump inhibitor inhibits cell growth and induces apoptosis in human hepatoblastoma. *Pediatric surgery international*. 2008. Vol. 24. P. 1087–1094. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-008-2229-2>
56. Di Sario A., Bendia E., Omenetti A. et al. Selective inhibition of ion transport mechanisms regulating intracellular pH reduces proliferation and induces apoptosis in cholangio carcinoma cells. *Digestive and liver disease*. 2007. Vol. 39. P. 60–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2006.07.013>
57. Udelnow A., Kreyes A., Ellinger S., Landfester K., Walther P., Klapperstueck T. et al. Omeprazole inhibits proliferation and modulates autophagy in pancreatic cancer cells. *PLoS One*. 2011. Vol. 6. e20143 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020143>
36. Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. *Nature reviews. Cancer*. 2011;11(2):85–95. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc2981>
37. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009;324(5930):1029–33. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1160809>
38. Gatenby RA, Gillies RJ. Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nature reviews. Cancer*. 2004;4:891–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc1478>
39. Trédan O, Galmarini CM, Patel K, Tannock IF. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(19):1441–54. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djm135>
40. Mookerjee SA, Goncalves RLS, Gerencser AA, Nicholls DG, Brand MD. The contributions of respiration and glycolysis to extracellular acid production. *Biochimica et biophysica acta*. 2015;1847(2):171–81. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbabc.2014.10.005>
41. Corbet C, Feron O. Tumour acidosis: from the passenger to the driver's seat. *Nature reviews. Cancer*. 2017;17(10):577–93. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.77>
42. Supuran CT. Carbonic Anhydrase Inhibition and the Management of Hypoxic Tumors. *Metabolites*. 2017;7(3):48. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/metabo7030048>
43. Fais S, Venturi G, Gatenby B. Microenvironmental acidosis in carcinogenesis and metastases: new strategies in prevention and therapy. *Cancer metastasis reviews*. 2014;33(4):1095–108. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-014-9531-3>
44. Tvingstholm SA, Dehlerdorff C, Østerlind K, Friis S, Jäättelä M. Proton pump inhibitor use and cancer mortality. *International journal of cancer*. 2018;143(6):1315–26. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31529>
45. Ikemura K, Hiramatsu S, Okuda M. Drug Repositioning of Proton Pump Inhibitors for Enhanced Efficacy and Safety of Cancer Chemotherapy. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:911. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00911>
46. Mullin JM, Gabello M, Murray LJ, Farrell CP, Bellows J. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug discovery today*. 2009;14:647–60. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.03.014>
47. Fais S. Proton pump inhibitor-induced tumour cell death by inhibition of a detoxification mechanism. *Journal of internal medicine*. 2010;267(5):515–25. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02225.x>
48. Luciani F, Spada M, De Milito A, Molinari A, Rivoltini L et al. Effect of proton pump inhibitor pretreatment on resistance of solid tumors to cytotoxic drugs. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004;96:1702–13. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djh305>
49. De Milito A, Canese R, Marino ML et al. pH-dependent antitumor activity of proton pump inhibitors against human melanoma is mediated by inhibition of tumor acidity. *International journal of cancer*. 2010;127(1):207–19. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.25009>
50. Wahl ML, Owen JA, Burd R et al. Regulation of intracellular pH in human melanoma: potential therapeutic implications. *Molecular cancer therapeutics*. 2002;1:617–28. (In English).
51. De Milito A, Iessi E, Logozzi M. et al. Proton pump inhibitors induce apoptosis of human B-cell tumors through a caspase-independent mechanism involving reactive oxygen species. *Cancer research*. 2007;67:5408–5417. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-4095>
52. Chen M, Zou X, Luo H et al. Effects and mechanisms of proton pump inhibitors as a novel chemosensitizer on human gastric adenocarcinoma (SGC7901) cells. *Cell biology international*. 2009;33:1008–19. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2009.05.004>
53. Lu X, Qin W, Li J et al. The growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma xenografts are inhibited by small interfering RNA targeting to the subunit ATP6L of proton pump. *Cancer research*. 2005;65:6843–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3822>
54. Yeo M, Kim DK, Park HJ, Cho SW, Cheong JY, Lee KJ. Blockage of intracellular proton extrusion with proton extrusions with proton pump inhibitor induces apoptosis in gastric cancer. *Cancer science*. 2008;99:185. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2007.00642.x>
55. Morimura T, Fujita K, Akita M, Nagashima M, Satomi A. The proton pump inhibitor inhibits cell growth and induces apoptosis in human hepatoblastoma. *Pediatric surgery international*. 2008;24:1087–94. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00383-008-2229-2>
56. Di Sario A, Bendia E, Omenetti A et al. Selective inhibition of ion transport mechanisms regulating intracellular pH reduces proliferation and induces apoptosis in cholangio carcinoma cells. *Digestive and liver disease*. 2007;39:60–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2006.07.013>
57. Udelnow A, Kreyes A, Ellinger S, Landfester K, Walther P, Klapperstueck T et al. Omeprazole inhibits proliferation and modulates autophagy in pancreatic cancer cells. *PLoS One*. 2011;6:e20143. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020143>

58. Patlolla J.M., Zhang Y., Li Q., Steele V.E., Rao C.V. Anti-carcinogenic properties of omeprazole against human colon cancer cells and azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci formation in rats. *International journal of oncology*. 2012. Vol. 40. P. 170–175. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1214>
59. Lee Y.Y., Jeon H.K., Hong J.E., Cho Y.J., Ryu J.Y., Choi J.J. et al. Proton pump inhibitors enhance the effects of cytotoxic agents in chemoresistant epithelial ovarian carcinoma. *Oncotarget*. 2015. Vol. 6. P. 35040–35050. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5319>
60. Tan Q., Joshua A.M., Saggarr J.K., Yu M., Wang M., Kanga N. et al. Effect of pantoprazole to enhance activity of docetaxel against human tumour xenografts by inhibiting autophagy. *British journal of cancer*. 2015. Vol. 12. P. 832–840. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.17>
61. Wang B.Y., Zhang J., Wang J.L., Sun S., Wang Z.H., Wang L.P. et al. Intermittent high dose proton pump inhibitor enhances the antitumor effects of chemotherapy in metastatic breast cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2015. Vol. 34. 85 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0194-x>
62. Azzarito T., Venturi G., Cesolini A., Fais S. Lansoprazole induces sensitivity to suboptimal doses of paclitaxel in human melanoma. *Cancer letters*. 2015. Vol. 356. P. 697–703. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.10.017>
63. Canitano A., Iessi E., Spugnini E.P., Federici C., Fais S. Proton pump inhibitors induce a caspase-independent antitumor effect against human multiple myeloma. *Cancer letters*. 2016. Vol. 376. P. 278–283. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.04.015>
64. Ferrari S., Perut F., Fagioli F., Brach Del Prever A., Meazza C., Parafioriti A. et al. Proton pump inhibitor chemosensitization in human osteosarcoma: from the bench to the patients' bed. *Journal of translational medicine*. 2013. Vol. 11. 268 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-268>
65. Liu M., Tang R., Jiang Y. Pantoprazole induces apoptosis of leukemic cells by inhibiting expression of p-Glycoprotein/Multidrug resistance-associated protein-1 through PI3K/AKT/mTOR signaling. *Indian journal of hematology & blood transfusion*. 2017. Vol. 33. P. 500–508. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12288-017-0808-x>
66. Fais S. Evidence-based support for the use of proton pump inhibitors in cancer therapy. *Journal of translational medicine*. 2015. Vol. 13. 368 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0735-2>
67. De Milito A., Fais S. Tumor acidity, chemoresistance and proton pump inhibitors. *Future oncology*. 2005. Vol. 1. P. 779–786. DOI: <https://doi.org/10.2217/14796694.1.6.779>
68. 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. P. 1275–1279. DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0024>
69. De Milito A., Luciani F., Fais S. How to overcome cisplatin resistance through proton pump inhibitors. Platinum and other heavy metal compounds in cancer chemotherapy. *New York: Springer*. 2009. P. 109–114.
70. Wang X., Liu C., Wang J., Fan Y., Wang Z., Wang Y. Proton pump inhibitors increase the chemosensitivity of patients with advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017. Vol. 8(35). P. 58801–58808. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18522>
71. Tozzi M., Sørensen C.E., Magni L., Christensen N.M., Bouazzi R., Buch C.M. et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Pancreatic Adenocarcinoma Progression by Selectively Targeting H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPases in Pancreatic Cancer and Stellate Cells. *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12(3). 640 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12030640>
72. Irrera P., Consolino L., Roberto M., Capozza M., Dhakan C. et al. *In Vivo* MRI-CEST Tumor pH Imaging Detects Resistance to Proton Pump Inhibitors in Human Prostate Cancer Murine Models. *Cancers (Basel)*. 2022. Vol. 14(19). 4916 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14194916>
73. Sasaki T., Mori S., Kishi S., Fujiwara-Tani R., Ohmori H. et al. Effect of Proton Pump Inhibitors on Colorectal Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2020. Vol. 21(11). 3877 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21113877>
74. Lindner K., Borchardt C., Schöpp M., Bürgers A., Stock C., Hussey D.J., Haier J., Hummel R. Proton pump inhibitors (PPIs) impact on tumour cell survival, metastatic potential and chemotherapy resistance, and affect expression of resistance-relevant miRNAs in esophageal cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2014. Vol. 33(1). 73 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-014-0073-x>
75. Wang C.J., Li D., Danielson J.A., Zhang E.H., Dong Z. et al. Proton pump inhibitors suppress DNA damage repair and sensitize treatment resistance in breast cancer by targeting fatty acid synthase. *Cancer letters*. 2021. Vol. 509. P. 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.03.026>
76. Hebert K.A., Bonnen M.D., Ghebre Y.T. Proton pump inhibitors and sensitization of cancer cells to radiation therapy. *Frontiers in oncology*. 2022. Vol. 12. 937166 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.937166>
77. Pham N., Ludwig M.S., Wang M., Ebrahimpour A., Bonnen M.D., Diwan A.H. et al. Topical esomeprazole mitigates radiation-induced dermal inflammation and fibrosis. *Radiation research*. 2019. Vol. 192. P. 473–482. DOI: <https://doi.org/10.1667/RR15398.1>
58. Patlolla JM, Zhang Y, Li Q, Steele VE, Rao CV. Anti-carcinogenic properties of omeprazole against human colon cancer cells and azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci formation in rats. *International journal of oncology*. 2012;40:170–5. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2011.1214>
59. Lee YY, Jeon HK, Hong JE, Cho YJ, Ryu JY, Choi JJ et al.. Proton pump inhibitors enhance the effects of cytotoxic agents in chemoresistant ovarian carcinoma. *Oncotarget*. 2015;6:35040–50. (In English). DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5319>
60. Tan Q, Joshua AM, Saggarr JK, Yu M, Wang M, Kanga N et al.. Effect of pantoprazole to enhance activity of docetaxel against human tumour xenografts by inhibiting autophagy. *British journal of cancer*. 2015;12:832–40. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.17>
61. Wang BY, Zhang J, Wang JL, Sun S, Wang ZH, Wang LP et al. Intermittent high dose proton pump inhibitor enhances the antitumor effects of chemotherapy in metastatic breast cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2015;34:85. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-015-0194-x>
62. Azzarito T, Venturi G, Cesolini A, Fais S. Lansoprazole induces sensitivity to suboptimal doses of paclitaxel in human melanoma. *Cancer letters*. 2015;356:697–703. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.10.017>
63. Canitano A, Iessi E, Spugnini EP, Federici C, Fais S. Proton pump inhibitors induce a caspase-independent antitumor effect against human multiple myeloma. *Cancer letters*. 2016;376:278–83. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.04.015>
64. Ferrari S, Perut F, Fagioli F, Brach Del Prever A, Meazza C, Parafioriti A et al. Proton pump inhibitor chemosensitization in human osteosarcoma: from the bench to the patients' bed. *Journal of translational medicine*. 2013;116268. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-268>
65. Liu M, Tang R, Jiang Y. Pantoprazole induces apoptosis of leukemic cells by inhibiting expression of p-Glycoprotein/Multidrug resistance-associated protein-1 through PI3K/AKT/mTOR signaling. *Indian journal of hematology & blood transfusion*. 2017;33:500–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s12288-017-0808-x>
66. Fais S. Evidence-based support for the use of proton pump inhibitors in cancer therapy. *Journal of translational medicine*. 2015;13:368. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0735-2>
67. De Milito A, Fais S. Tumor acidity, chemoresistance and proton pump inhibitors. *Future oncology*. 2005;1:779–86. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2217/14796694.1.6.779>
68. Gerweck LE, Vijayappa S, Kozin S. Tumor pH controls the *in vivo* efficacy of weak acid and base chemotherapeutics. *Molecular cancer therapeutics*. 2006;5:1275–9. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0024>
69. De Milito A, Luciani F, Fais S. How to overcome cisplatin resistance through proton pump inhibitors. *Platinum and other heavy metal compounds in cancer chemotherapy*. *New York: Springer*. 2009;109–114. (In English).
70. Wang X, Liu C, Wang J, Fan Y, Wang Z, Wang Y. Proton pump inhibitors increase the chemosensitivity of patients with advanced colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017;8(35):58801–08. (In English). DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18522>
71. Tozzi M, Sørensen CE, Magni L, Christensen NM, Bouazzi R, Buch CM et al. Proton Pump Inhibitors Reduce Pancreatic Adenocarcinoma Progression by Selectively Targeting H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPases in Pancreatic Cancer and Stellate Cells. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3):640. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12030640>
72. Irrera P, Consolino L, Roberto M, Capozza M, Dhakan C et al. *In Vivo* MRI-CEST Tumor pH Imaging Detects Resistance to Proton Pump Inhibitors in Human Prostate Cancer Murine Models. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4916. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14194916>
73. Sasaki T, Mori S, Kishi S, Fujiwara-Tani R, Ohmori H et al. Effect of Proton Pump Inhibitors on Colorectal Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(11):3877. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21113877>
74. Lindner K, Borchardt C, Schöpp M, Bürgers A, Stock C, Hussey DJ, Haier J, Hummel R. Proton pump inhibitors (PPIs) impact on tumour cell survival, metastatic potential and chemotherapy resistance, and affect expression of resistance-relevant miRNAs in esophageal cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*. 2014;33(1):73. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13046-014-0073-x>
75. Wang CJ, Li D, Danielson JA, Zhang EH, Dong Z et al. Proton pump inhibitors suppress DNA damage repair and sensitize treatment resistance in breast cancer by targeting fatty acid synthase. *Cancer letters*. 2021;509:1–12. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2021.03.026>
76. Hebert KA, Bonnen MD, Ghebre YT. Proton pump inhibitors and sensitization of cancer cells to radiation therapy. *Frontiers in oncology*. 2022;12:937166. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.937166>
77. Pham N, Ludwig MS, Wang M, Ebrahimpour A, Bonnen MD, Diwan AH et al. Topical esomeprazole mitigates radiation-induced dermal inflammation and fibrosis. *Radiation research*. 2019;192:473–82. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1667/RR15398.1>

### Перспективи подальших досліджень

### Prospects for further research

Отримані за результатами аналізу літературних джерел дані вказують на перспективність проведення в Україні доклінічних та клінічних досліджень ефективності ІПП як нових радіо- та хіміосенсибілізуючих препаратів.

The obtained data from the analysis of literature sources indicate the potential of conducting preclinical and clinical trials of the effectiveness of PPIs as the new radio- and chemosensitizing drugs in Ukraine.

### Конфлікт інтересів

### Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript knowingly acknowledge the absence of actual or potential conflict of interest regarding the results of this study with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of materials or who sponsored research.

### Інформація про фінансування

### Funding information

Робота фінансується з Державного бюджету України.

The work is financed by the State Budget of Ukraine.

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Гладких Федір Володимирович** – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), молодший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; e-mail: fedir.hladykh@gmail.com  
моб.: +38 (099) 782-78-72

**Внесок автора:** ідея роботи, підбір літературних джерел, узагальнення та написання тексту статті.

**Кулініч Галина Василівна** – кандидат медичних наук, завідувачка відділення променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; доцент кафедри радіології та радіаційної медицини Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; e-mail: imr\_omo@ukr.net  
моб.: +38 (067) 799-08-36

**Внесок автора:** аналіз літературних джерел, написання тексту статті.

**Золотарьова Тетяна Геннадіївна** – молодший науковий співробітник відділу наукової організації розвитку радіологічної допомоги населенню Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; e-mail: imr\_omo@ukr.net  
моб.: +38 (050) 806-84-26

**Внесок автора:** підбір літературних джерел, написання тексту статті.

**Hladykh Fedir Volodymyrovych** – Candidate of Medical Sciences (Doctor of Philosophy in Healthcare in Specialty «Medicine»), Junior Research Fellow of the Group of Radiation Pathology and Palliative Medicine at the Department of Radiology of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024; e-mail: fedir.hladykh@gmail.com  
tel.: +38 (099) 782-78-72

**Author's contribution:** the idea of the review, selection of literary sources, generalization and writing of the text of the article.

**Kulinich Halyna Vasylivna** – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; Associate Professor of the Department of Radiology and Radiation Medicine of Kharkiv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024; e-mail: kulinich.galina@gmail.com  
tel.: +38 (067) 799-83-36

**Author's contribution:** analysis of literary sources, writing of the text of the article.

**Zolotarova Tetiana Gennadiyevna** – Junior Research Fellow of the Department of the scientific organization for the development of radiological assistance to the population State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024; e-mail: imr\_omo@ukr.net  
tel.: +38 (050) 806-84-26

**Author's contribution:** literature sourcing, writing the article.

Рукопис надійшов  
Manuscript was received  
11.05.2023

Отримано після рецензування  
Received after review  
25.05.2023

Прийнято до друку  
Accepted for printing  
30.05.2023

Опубліковано  
Published  
15.06.2023