

НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ЭФФЕКТ ВАРБУРГА: СЛИЯНИЕ КЛАССИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ И ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Л. Г. МЕНЧИКОВ¹, А. А. ШЕСТОВ²,
А. В. ПОПОВ^{3*}

©2023 г.

¹Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН, Москва

²University of Pennsylvania, Department of Pathology
and Laboratory Medicine, Philadelphia, PA, 19104 USA

³University of Pennsylvania, Department of Radiology, Philadelphia, PA,
19104 USA

I. Введение. II. Парадигма Варбурга в терапии рака. III. Биоэнергетика раковых клеток. IV. Парадигма Варбурга в действии. V. Заключение.

I. ВВЕДЕНИЕ

Лауреат Нобелевской премии (1931) Отто Генрих Варбург почти 100 лет назад обнаружил [1–7], что основным источником энергии в опухолевых клетках является «аэробный гликолиз», т.е. гликолиз в присутствии кислорода (эффект Варбурга), что резко контрастировало с эффектом Пастера, при котором скорость гликолиза резко снижается в присутствии кислорода. По мнению Варбурга, ключ к лечению рака заключается в ингибировании гликолиза, восстановлении кислородного дыхания раковой клетки и нормализация биохимии. К сожалению, в 1920-е годы наука не знала как это сделать.

На основе своих открытий О.Варбург также сформулировал гипотезу, что «первопричиной рака является замена кислород-



Отто Генрих Варбург
(1883–1970)

Принятые сокращения: LDH – лактатдегидрогеназа; OxPhos – окислительное фосфорилирование; рН_i – внутриклеточный рН; рН_e – внеклеточный рН.

*Адрес для корреспонденции: avpopov@penntmedicine.upenn.edu

ного дыхания (окисление сахара) в нормальных клетках организма на ферментацию сахара» [8]. Согласно гипотезе Варбурга необратимое повреждение дыхательной функции митохондрий приводит к опухолевой трансформации клетки и активации гликолиза. Долгие годы теория Варбурга о первопрочине рака вызывала споры в научном мире. А общепринятыми стали генные теории канцерогенеза [9–11]. При этом считалось, что открытие Варбурга является следствием, а не первопричиной рака. Тем более что некоторые раковые клетки не показывают эффекта Варбурга. Однако гипотеза Варбурга до сих пор привлекает внимание ученых, находит все больше научных подтверждений и интерпретаций [12–20].

В противоположность гипотезе, его открытие полностью признано. Так, разработанная в Пенсильванском университете (University of Pennsylvania, США) позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой (18-FDG PET) [21] широко используется в клинической диагностике рака и основана именно на его открытии.

Тем не менее, открытие Варбурга оказалось почти забыто в пылу баталий о его гипотезе и долгое время изучение метаболизма рака продвигалось медленно, а основное внимание ученых было направлено на повышение функции онкогенов, а также инактивации генов-онкосупрессоров. Так, в программной статье «Признаки рака» (The Hallmarks of Cancer), вышедшей в 2000 г., определены «необходимые и достаточные» функциональные особенности опухолевой клетки, среди которых не нашлось места эффекту Варбурга [22]. Впоследствии была доказана взаимосвязь между онкогенами и эффектом Варбурга [19]. И в переработанной версии статьи «Признаки рака», вышедшей в 2011 г., в число характерных признаков опухолевого роста было добавлено метаболическое перепрограммирование энергетики раковых клеток [23]. За последнее десятилетие общие признаки рака были неоднократно пересмотрены и до сих пор идут дебаты что включать в это список, но при этом изменения, связанные с перепрограммированием энергетического метаболизма (эффект Варбурга), уже прочно вошли в число неотъемлемых признаков раковой клетки [24–35].

Аэробный гликолиз, обеспечивающий опухолевые клетки энергией (в виде молекул АТФ), является наиболее характерной чертой в метаболизме большинства злокачественных опухолей, особенно быстрорастущих. Однако он является лишь частью изменений метаболизма, т.к. клетки злокачественной опухоли должны также увеличить скорость ряда других метаболических превращений, в частности, осуществляющих синтез аминокислот, липидов и нуклео-

тидов, необходимых для роста и пролиферации клеток опухоли [23].

Признание эффекта Варбурга в качестве характерного признака опухолевого роста привело к резкому повышению интереса ученых к изучению метаболизма рака [36, 37]. В результате последнее десятилетие стало эпохой ренессанса эффекта Варбурга: рост числа публикаций приобрел взрывной характер (рис. 1). Таким образом, работы Варбурга опередили свое время почти на 90 лет!

Первопричина рака имеет важное значение для профилактики и диагностики, а знания о трансформации клеточного метаболизма более важны для лечения рака. Как следствие эффекта Варбурга, ингибирование гликолиза и других путей получения энергии раковой клеткой, восстановление нормальной биохимии и кислородного дыхания может остановить рост опухоли и привести к ремиссии [38]. В любом случае нормализация биохимических показателей повысит эффективность традиционного лечения.

Однако современные исследования связаны лишь с изучением механизмов изменений метаболических реакций в опухолевых клетках. Кроме того, существующие обзоры рассматривают эффект Варбурга как часть метаболического перепрограммирования, которое является результатом взаимодействия между гиперэкспрессией индуцируемого гипоксией транскрипционных факторов HIF-1, активацией онкогенов (сМус, Ras), потерей функции опухолевых супрессоров (мутантный p53), активированные или деактивированные сигнальные пути, компоненты микроокружения опухоли и взаимодействие HIF-1 с эпигенетическими механизмами. В отличие от традиционного представления мы впервые рассмотрим эффект Варбурга с точки зрения органической химии и классической биохимии. И обсудим (наряду с основными изменениями в энергетическом метаболизме в опухолевых клетках) имеющиеся данные и пути нормализации ключевых биохимических показателей, в частности, ингибирование аномального гликолиза и нейтрализацию его действия, а также активацию кислородного дыхания злокачественной опухоли.

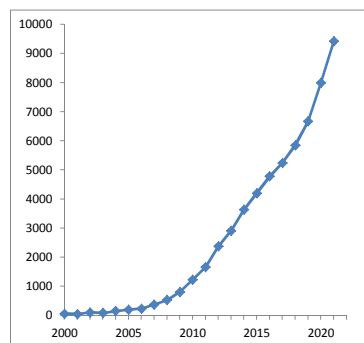


Рис. 1. Ежегодное число публикаций, связанных с эффектом Варбурга («Warburg effect») (составлен авторами настоящего обзора по данным Академии Google).

II. ПАРАДИГМА ВАРБУРГА В ТЕРАПИИ РАКА

О.Варбург считал, что для лечения рака прежде всего необходимо лишить опухолевую клетку энергии. Это приведет к голоданию опухоли, что может остановить ее рост и инвазивность.

Восстановление нормальной биохимии опухоли и организма в целом является также важной составляющей на пути к успешному лечению рака. Вне зависимости от истинных причин канцерогенеза, в организме онкологического больного наблюдается ряд существенных изменений в биохимических показателях. Более того, эти биохимические изменения отличаются от чисто генетических, они наблюдаются не только на уровне клетки злокачественной опухоли, но существенные изменения происходят также на уровне всего организма. В частности, молочно-кислый ацидоз и повышенная активность лактатдегидрогеназы (LDH) обусловлены эффектом Варбурга, т.е. изменениями в энергетическом обмене [39]. И вне зависимости от того, что является первопричиной рака, нормализация биохимических показателей в дополнение к традиционным методам лечения может существенно улучшить ситуацию. Тем более что методы лечения, соответствующие теории Варбурга, не противоречат традиционным молекулярно-генетическим гипотезам, а взаимно их дополняют!

В настоящее время неизвестна первопричина многих болезней. Тем не менее их вполне успешно лечат, сохраняя и продлевая жизни. Когда у человека наряду с различными симптомами изменяются определенные физиологические (или биохимические) показатели, то современная медицина делает все, чтобы вернуть их в норму. Если повышена температура тела, то назначают аспирин, при изжоге – антациды, при анемии – препараты железа, при диабете – инсулин и т.д. Кроме того назначают диету, чтобы нормализовать даже незначительные отклонения от нормы показателей крови (например, билирубин, сахар и т.д.). В то время как главным оружием современной онкологии остается нож (также как облучение и цитостатики), а нормализацией биохимических показателей при онкологических заболеваниях до недавнего времени вообще никто не занимался (т.е. все лечили болезнь, а не больного). Если привести биохимические показатели в норму, то опухоль лишится жизненно важных для нее компонентов (в первую очередь питания, механизмов роста, защиты от иммунной системы и т.д.), в результате чего получим синергизм: повысится эффективность традиционного лечения, увеличится выживаемость, уменьшатся метастазы. И, напротив, в условиях гипоксии ткани происходит ее раковое перерождение [40,

41], а повышенное содержание молочной кислоты во внеклеточном пространстве модулирует метаболизм и функции соседних клеток в микроокружении опухоли, инициирует ангиогенез и интенсивный рост опухоли [42, 43].

В последнее время метаболическая концепция для лечения онкологических заболеваний активно развивается [18, 44–47]. Однако предлагаемые стратегии обычно направлены только на какой-то один метаболический путь. Основная особенность рака в том, что клетки злокачественной опухоли используют несколько альтернативных путей для получения энергии и питательных веществ, необходимых для роста и пролиферации. И при необходимости быстро переключаются между ними. Именно поэтому многочисленные попытки воздействия на какой-то один метаболический путь в случае злокачественной опухоли не дают желаемого эффекта в отличие от многих других болезней, в которых нарушен действительно лишь один метаболический путь. Поэтому в случае злокачественных опухолей для нормализации биохимии надо восстанавливать одновременно сразу все отвечающие за какие-то ключевые биохимические показатели, а не какой-то один, даже самый характеристичный. Если говорить о биоэнергетике рака, которую имел в виду О. Варбург, то необходимо перекрыть все специфические для злокачественной опухоли пути получения энергии.

Чтобы применять с позиции Варбурга метаболический подход остановимся на биохимических изменениях в раковой клетке и организме в целом, обусловленных изменениями в биоэнергетике клетки.

III. БИОЭНЕРГЕТИКА РАКОВЫХ КЛЕТОК

Отличительную основу биоэнергетики (выработка АТФ) большинства видов раковых клеток, проявляющих эффект Варбурга, составляет аэробный гликолиз.

Высокий уровень аэробного гликолиза и дефекты окислительного фосфорилирования являются наиболее характерным изменением энергетического метаболизма в раковых клетках [48, 49]. Основным источником энергии как нормальной, так и раковой клетки является глюкоза. Она поступает в клетку с помощью белков-переносчиков глюкозы (GLUT) и в цитозоле происходит ее гликолиз до пирувата (пировиноградная кислота) с образованием двух молекул АТФ (рис. 2).

В нормальной клетке пируват далее переносится в митохондрии, где происходит его полное окисление до CO_2 и H_2O в цикле трикарбоновых кислот (цикл Кребса) и окислительное фосфорилирование [50]. В результате максимальный (теоретический) выход АТФ составляет

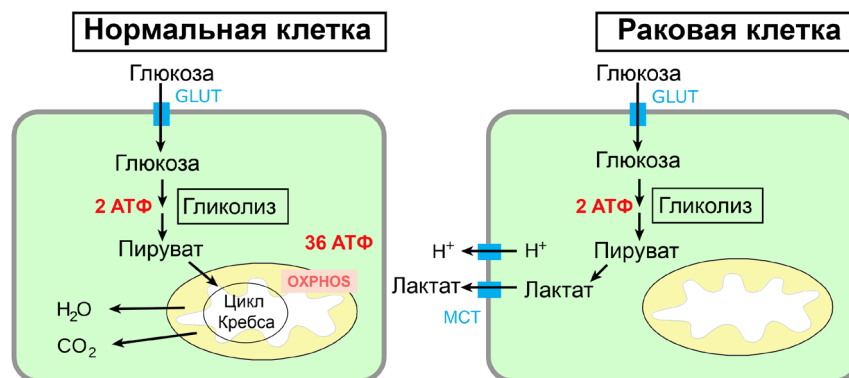


Рис. 2. Основные пути выработки энергии из глюкозы в нормальных и раковых клетках.

Обозначения: ОХРНОС – окислительное фосфорилирование; GLUT – транспортер глюкозы; MCT – монокарбоксилатный транспортер.

38 на одну молекулу глюкозы, хотя в реальности выход достигает 29–32 молекулы АТФ на одну молекулу глюкозы [51]. В то же время, в опухолевой клетке пируват превращается далее в цитозоле в лактат (молочная кислота), при этом суммарно образуется только две молекулы АТФ на одну молекулу глюкозы [15, 52].

Нормальные клетки используют процессы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования для получения до 90% всей АТФ, а процессы анаэробного гликолиза – для получения 10% АТФ. Опухолевые клетки, проявляющие эффект Варбурга, используют гликолиз для получения до 50–60% АТФ [52, 53]. Это означает, что большинство раковых клеток способны к тканевому дыханию и окислительному фосфорилированию одновременно, однако скорость этих процессов у них существенно ниже, чем в нормальных клетках. А усиленный гликолиз в опухолевых клетках может быть вызван не только дефицитом энергии из-за поврежденных комплексов ОхPhos, а может быть также следствием ускоренной клеточной пролиферации и высокой потребности клеток злокачественной опухоли в промежуточных продуктах гликолиза и цикла Кребса [54].

Рассмотрим основные пути получения энергии раковой клеткой (рис. 3).

Глюкоза поступает в клетку в основном с помощью глюкозных транспортеров GLUT. Поскольку раковые клетки для получения энергии используют преимущественно процесс гликолиза, при котором из одной молекулы глюкозы образуется всего две молекулы

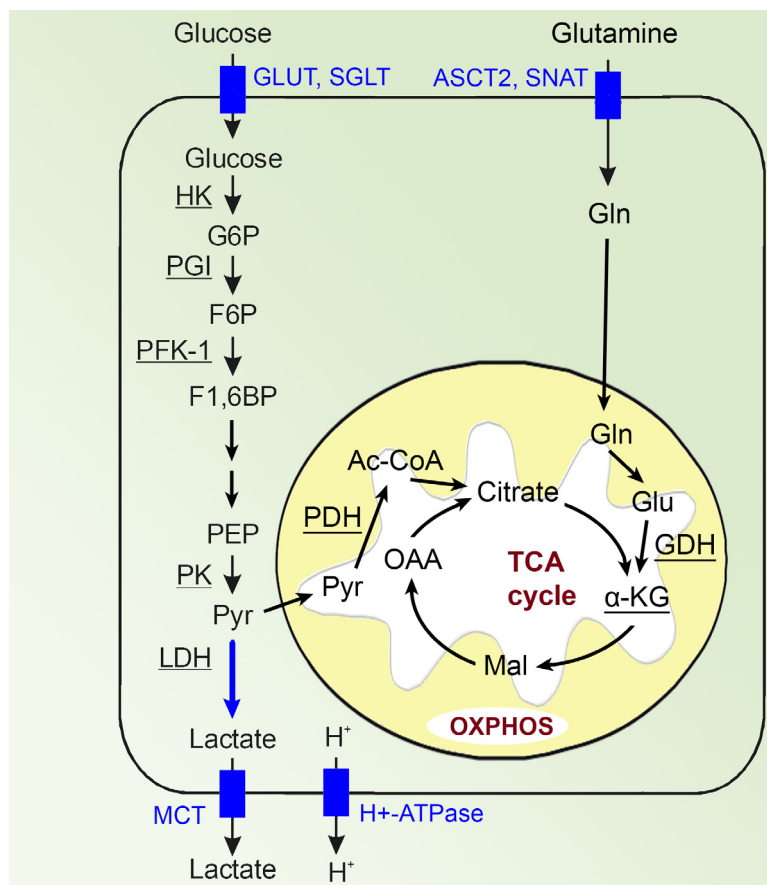


Рис 3. Биоэнергетика клетки.

Обозначения: Glucose – глюкоза; G6P – глюкозо-6-фосфат; F6P – фруктозо-6-фосфат; F1,6BP – фруктозо-1,6-бисфосфат; DHAP – дигидроксиацетон-фосфат; GADP – глицеральдегид-3-фосфат; 1,3BPG – 1,3-бисфосфоглицерат; 3-PG – 3-фосфоглицерат; 2-PG – 2-фосфоглицерат; PEP, фосфоенолпируват; Pyr – пируват; Lactate – лактат; Gln – глутамин; Glu – глутамат; GLUT – транспортер глюкозы; MCT – транспортер монокарбоновой кислоты; OXPHOS – окислительное фосфорилирование; TCA cycle – цикл лимонной кислоты (цикл Кребса).

Ферменты: HK, гексокиназа; PGI, фосфоглюкозоизомераза; PFK-1, фосфофруктокиназа; ALDO, фруктозобисфосфатальдолаза; TPI, триозофосфат-изомераза; GAPDH – глицеральдегидфосфатдегидрогеназа; PGK – фосфоглицераткиназа; PGM – фосфоглицератмутаза; ENO – енолаза; PK – пируваткиназа; LDH – лактатдегидрогеназа; PDH – пируватдегидрогеназа; GDH – глутаматдегидрогеназа.

АТФ (т.е. примерно в 15 раз меньше, чем при окислении глюкозы), то раковым клеткам требуется существенно больше глюкозы по сравнению с нормальными клетками. Повышенный захват глюкозы клетками злокачественной опухоли связан с гиперэкспрессией транспортеров глюкозы, в частности, GLUT 1, 3 и 12 [55]. В клетках, которые испытывают гипоксию, существенно возрастает роль GLUT1 и GLUT3, а также других белков, транспортирующих глюкозу [56, 57]. Натрий-глюкозные котранспортеры SGLT1 и SGLT2 также играют определенную роль в переносе глюкозы в клетку, особенно на ранних стадиях развития опухоли [58].

Поступившая в клетку глюкоза фосфорилируется гексокиназой-2 (HK2) до глюкозо-6-фосфата и далее изомеризуется во фруктозо-6-фосфат. Эти продукты первых двух стадий превращения глюкозы далее могут вовлекаться также в пентозофосфатный путь, который не связан с образованием энергии, а обеспечивает анаболизм раковых клеток [59–63]. Следующей важной стадией гликолиза является превращение фруктозо-6-фосфата во фруктозо-1,6-бисфосфат под действием фосфофруктокиназы-1 (PFK-1), которая является скоростью-лимитирующей стадией гликолиза [64–66]. Большое значение имеет последняя стадия гликолиза, в процессе которой фосфоенолпируват образует пируват и АТФ под действием фермента пируваткиназы (PK) [67]. В опухолевых клетках преобладает малоактивная форма пируваткиназы PKM-2, что приводит к накоплению промежуточных продуктов гликолиза, которые поддерживают также биосинтетические потребности раковых клеток [68–71].

Пируват, конечный продукт гликолиза, находится на пересечении двух путей. Далее он может либо превращаться в лактат в цитозоле либо переноситься в митохондрию, где может окисляться до ацетил-КоА и затем вступать в цикл трикарбоновых кислот.

Превращение пирувата в лактат происходит под действием фермента лактатдегидрогеназы (LDH), причем в опухолевых клетках преобладает ее А-изоформа (LDH-A) [72]. Молочная кислота, конечный продукт аэробного гликолиза, активно выводится из клетки злокачественной опухоли с помощью монокарбоксилатных транспортеров (прежде всего, MCT-4), H⁺-лактат котранспортера и протонной помпы (H⁺-ATPase) [72]. В результате интенсивного транспорта молочной кислоты из раковой клетки внутриклеточная рН опухолевых клеток оказывается заметно выше, чем у нормальных клеток, тогда как внеклеточная рНе в микроокружении опухоли, напротив, оказывается существенно ниже, т.е. более кислой, чем у здоровых тканей [73–76]. Внутриклеточная рHi составляет 6.99–7.05 в

нормальных и 7.12–7.7 в опухолевых клетках, тогда как внеклеточная рН – 7.35–7.45 для нормальных тканей и 6.2–6.9 для раковых тканей [75, 77]. С одной стороны, повышение внутриклеточного рН приводит к повышению активности гликолитических ферментов. Так, активность скорость-лимитирующего фермента гликолиза фосфофруктокиназы (ПФК-1) в опухолевых клетках при увеличении рН на 0.2 единицы возрастает в 100 раз [75, 76, 78]. С другой стороны, снижение рН внеклеточного пространства приводит к развитию ацидоза, который является одной из основных характеристик опухолевой ткани и способствует более агрессивному поведению и метастазированию опухоли [74]. Молочная кислота в межклеточном пространстве играет также большую роль в возникновении опухоли, ее прогрессировании и выживаемости, подавлении противоракового иммунного ответа, регулирующую роль в различных аспектах энергетического метаболизма и передачи сигналов и т.д. [43, 79–83].

Другой путь превращений пирувата заключается в его переносе в митохондрию с помощью митохондриальных транспортеров MPC1 и MPC2 [84, 85] и затем под действием пируватдегидрогеназы (PDH) пируват превращается в ацетил-КоА [86], который далее вовлекается в цикл трикарбоновых кислот и образованием АТФ путем окислительного фосфорилирования [87–89]. В раковых клетках ряд интермедиатов цикла трикарбоновых кислот используется также в качестве исходных соединений для синтеза аминокислот, липидов и нуклеотидов, необходимых для роста клеток опухоли в результате катаплероза.

Еще одним источником энергии в опухолевых клетках является глутамин, который может частично компенсировать гликолиз, особенно при дефиците глюкозы или из-за большого количества малоактивной пируваткиназы РКМ-2 [90–94]. В процессе глутаминолиза глутамин переносится в клетку и превращается в глутамат и далее под действием глутаматдегидрогеназы (GDH) превращается в α -кетоглутарат (α -KG) [95], который вовлекается в цикл трикарбоновых кислот в качестве его интермедиата для производства АТФ (рис. 3). В некоторых видах рака глутаминолиз дает более 60% произведенной общей энергии в митохондриях [96], т.е. более 25% общей энергии клетки. При этом глюкоза является основным источником для производства энергии и выживания раковой клетки [97, 98].

Метаболизм глюкозы и глутамин в раковых клетках тесно взаимосвязаны. При снижении уровня глюкозы в раковой клетке снижается захват глутамин, а при повышении уровня глутамин в клетке происходит усиление захвата глюкозы [99, 100]. При дефиците

глюкозы в питательной среде активизируется превращение глутамата в α -кетоглутарат, который далее используется в цикле трикарбоновых кислот для получения энергии [100]. Таким путем обеспечивается глюкозо-независимый рост опухоли [94, 101–103].

Наряду с глюкозой и глутамином существуют другие источники энергии клетки злокачественной опухоли. Так, клетки опухоли могут использовать молочную кислоту из крови и межклеточного пространства для синтеза АТФ [104–106]. Концентрация лактата и пирувата внутри опухоли может значительно повышаться благодаря опухоль-ассоциированным фибропластам. Активированные фибропласты в опухоли способны производить эти метаболиты и высвобождать их в межклеточное пространство, используя монокарбоксилатный транспортер МСТ4. Близлежащие раковые клетки поглощают выделенные метаболиты, используя МСТ1 транспортёр. Перенос катаболитов позволяет раковым клеткам увеличить генерацию АТФ и усилить пролиферацию с одновременным уменьшением клеточной гибели. Перенос катаболитов от стромальных клеток опухоли к раковым клеткам получил название «обратный эффект Варбурга» (Reverse Warburg Effect). Предполагается, что метаболическая связь между клетками индуцируется за счёт изменения в функционировании митохондрий и окислительно-восстановительного потенциала (redox state) раковых клеток. Терапия опухолей такого типа должна быть направлена на разрушение связи между активированными клетками стромы и раковыми клетками. Это может быть достигнуто с использованием, в частности, ацетилцистеина, который увеличивает продуцирование глутатиона и таким образом действует как антиоксидант, который способен разрушить метаболическую связь между опухолевыми клетками [107]. Другим источником энергии может быть пируват в крови, несмотря на его малую концентрацию, поскольку вместе с лактатом он является важным модулятором RedOx-потенциала клеток тканей [108]. В качестве еще одного источника энергии рассматриваются также разветвленные аминокислоты [109, 110]. Однако, все эти источники носят минорный характер.

Раковые клетки генетически, биохимически и фенотипически гетерогенны от опухоли к опухоли и зависят от путей снабжения АТФ [54]. Это означает, что каждый тип опухолей имеет свой набор уникальных физико-химических и биохимических показателей, которые отличают их от нормальных клеток и тканей. Эти показатели необходимо учитывать при разработке стратегий воздействия на метаболизм и рост опухоли, без радикального изменения функциональности тканей и органов. Такой подход будет успешно дополнять традиционные химиотерапевтические методы лечения.

Мы рассмотрели лишь биоэнергетические особенности метаболизма раковых клеток. Наряду с ними в опухолевых клетках происходит множество других характерных для раковых клеток метаболических нарушений, для некоторых из них активно разрабатываются таргетные методы лечения [47–49, 111–115].

IV. ПАРАДИГМА ВАРБУРГА В ДЕЙСТВИИ

Молочная кислота является не просто «отходом» жизнедеятельности раковой клетки, она является мощным оружием опухоли в борьбе за свое выживание. Поэтому нейтрализация накопленного лактата, восстановление рН межклеточного пространства и организма в целом, а также нейтрализация последствий действия лактата и нарушение его гомеостаза в раковой опухоли является одной из главных стратегий на пути лечения онкологических болезней.

Второй стратегией является ингибирование характеристических путей выработки АТФ раковой клеткой, чтобы лишить ее источников энергии. И третьей стратегией является активизация митохондриального дыхания клетки – цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования.

Кроме того, для успешного применения этих трех стратегий необходимо знание точных значений тех параметров, на которые будет производиться воздействие. Раковые клетки биохимически гетерогенны и каждый вид опухоли имеет определенные значения биохимических параметров, которые отличают их от здоровых тканей [54]. Так, внеклеточная рН_c в микроокружении опухоли оказывается существенно ниже, чем у здоровых тканей, причем для разных типов опухолей эти значения разные [73, 74]. Поэтому для успешного воздействия предстоит составить не только качественную, но и количественную картину метаболических изменений каждого типа опухоли в сравнении с нормальной тканью. И разработать доступные методы количественного контроля, которые позволят следить за нормализацией этих биохимических показателей.

МОЛОЧНАЯ КИСЛОТА

Молочная кислота является основным метаболитом гликолиза, который характеризует эффект Варбурга. Это одна из самых сильных монокарбоновых кислот, в клетке она диссоциирована и существует в виде лактат-аниона.

Активное выделение молочной кислоты клетками опухоли представляет серьезную многостороннюю опасность [42, 116]. Внекле-

точное пространство большинства опухолей является кислым из-за интенсивного выделения молочной кислоты и плохой перфузии. При этом внеклеточная кислотность самой опухоли (pH_e) имеет тенденцию коррелировать с агрессивностью рака. Высокая внеклеточная кислотность токсична для многих клеток. Однако клетки опухоли успешно адаптировались к такому состоянию. Кроме того, кислотность является одной из причин лекарственной устойчивости опухоли к химиотерапевтическим препаратам, которые являются слабощелочными и поэтому под действием сильной молочной кислоты переходят в нерастворимую неактивную форму [117]. В противоположность высокой внеклеточной кислотности, внутриклеточный pH_i опухолевых клеток оказывается заметно выше, чем у нормальных клеток [73]. Это повышает активность ферментов гликолиза и активирует пути синтеза продуктов, необходимых для пролиферации раковой клетки [75]. Поэтому одновременно необходимо повышать внутриклеточную кислотность (снижать pH_i) раковой клетки («закислить» раковую клетку изнутри). На наш взгляд возможно по меньшей мере три пути нормализации pH_e , вызванных молочной кислотой. Во-первых, химическая нейтрализация щелочными агентами межклеточного пространства опухоли и организма в целом, а также восстановление Na/K -баланса клетки злокачественной опухоли. Во-вторых, ингибирование транспорта молочной кислоты из опухоли клетки. В-третьих, целевое (таргетное) закисление раковых клеток изнутри (снижение внутриклеточной pH_i опухолевых клеток).

В настоящее время все эти методы предложены по отдельности. Однако синергизм может быть достигнут при одновременном применении всех этих методов.

Так, для нейтрализации избытка молочной кислоты и поддержания нормального внеклеточного pH наиболее очевидным является простое применение бикарбоната натрия (NaHCO_3 , пищевая сода). В настоящее время эта гипотеза получила теоретическое обоснование и практическое подтверждение [118–127]. Так, было показано, что пероральное применение соды избирательно повышает внеклеточный pH_e опухоли и снижает образование метастазов [120]. Во время применения соды крайне важен контроль pH_e , т.к. бесконтрольное ощелачивание также вредно, именно поэтому долгое время эффективность лечения содой ставилась под сомнение [128, 129]. Известно, что pH мочи здорового человека коррелирует с кислотностью продуктов питания [130–132], а pH мочи онкобольных заметно снижена [133–135], поэтому перспективным является разработка простых методов контроля внеклеточного pH_e .

путем измерения pH мочи. Кроме того, для метода ощелачивания подходят лишь основные соединения натрия и необходим контроль Na/K-баланса в крови. Дело в том, что Na⁺-связанный транспортер лактата SMCT1, активность которого хотя и снижена в раковых клетках, выводит ионы натрия из клетки и поэтому следует ожидать, что внутриклеточная концентрация натрия в клетках опухоли будет ниже по сравнению со здоровыми тканями, в то же время в клетках опухоли концентрации калия, напротив, будут выше, чем в нормальных клетках, ввиду необходимости сохранения общего баланса Na/K для функционирования клетки. Такой Na/K-дисбаланс известен [136], а снижение соотношения Na/K в клетках будет особенно характерным для быстрорастущих опухолей, в которых гликолиз идет особенно интенсивно. Для нормализации баланса Na/K внутри клетки опухоли наряду с содой перспективным кажется применение солей лития – самого легкого щелочного металла, имеющего наименьший ионный радиус. Можно ожидать, что повышая внутриклеточную концентрацию щелочных металлов литий будет способствовать выведению калия из клетки. Однако, поступление лития в клетку не регулируется процессами селективного мембранного транспорта (в отличие от ионов натрия и калия) и ионы лития при определенных концентрациях становятся ядовитыми. Поэтому нужна целевая доставка их в клетки опухоли и строгий контроль уровня лития в организме. Существующие немногочисленные данные подтверждают эффективность солей лития для лечения ряда злокачественных опухолей (см., например, [137–141]). Еще одним щелочным металлом, который мог бы применяться для снижения концентрации калия в раковой клетке, является цезий (Cs). Гидратированный ионный радиус цезия такой же, как у калия [142], поэтому можно предполагать, что ион Cs⁺ будет транспортироваться в клетку с помощью транспортеров калия, замещать калий и снижать активность калий-зависимых ферментов гликолиза, в частности, пируваткиназы. Однако пока существуют лишь отрывочные данные, подтверждающие это предположение. Так, известно, что цезий угнетает аэробный гликолиз и подавляет пролиферацию клеток HeLa [143]. В то же время высокие дозы цезия токсичны и могут вызывать тяжелую гипокалиемию и гипомagneмию [144, 145]. Поэтому, как и в случае соединений лития, нужна целевая доставка цезия в клетки опухоли и строгий контроль его уровня в организме. Наконец, для нормализации Na/K-баланса нужно использовать препараты для снижения транспорта натрия и увеличения транспорта калия из клетки опухоли. Поскольку натрий выводится из клетки в виде лактата, то наиболее очевидным является применение

ингибиторов лактатдегидрогеназы, в первую очередь LDH-A, что в настоящее время активно применяется на практике [146–148]. Что касается транспорта калия, то перспективно применение препаратов, которые нацелены на калиевые каналы, которые обычно активированы в различных опухолевых образованиях [149–151]. Известно, что неопластическая трансформация связана с изменениями транспорта калия через плазматическую и внутриклеточную мембраны, калиевые каналы могут способствовать инициации рака, злокачественному прогрессированию и резистентности опухолевых клеток к терапии [152–156].

Еще одной стратегией борьбы с повышенной внеклеточной кислотностью является ингибирование транспорта молочной кислоты из раковой клетки, которую осуществляют транспортеры монокарбоновых кислот (прежде всего, МСТ4) и протонные помпы. Кроме того, в клетках опухоли подавляется Na^+ -связанный транспортер лактата SMCT1, вследствие чего из опухолевой клетки вместо нейтрального лактата натрия транспортируется молочная кислота, которая закисляет межклеточное пространство [157, 158]. При этом наряду с повышением внеклеточной кислотности (снижение pH_e) одновременно происходит снижение внутриклеточной кислотности (повышение pH_i) раковой клетки. Для ингибирования закисления межклеточного пространства наиболее очевидным является применение ингибиторов протонной помпы [159, 160] и транспортеров МСТ4 [161]. При этом наряду со снижением внеклеточной кислотности еще одной целью такого воздействия на эти транспортеры является повышение внутриклеточной кислотности, т.е. ацидификация самих раковых клеток, что может замедлить пролиферацию и способствовать апоптозу. Однако простое повышение концентрации молочной кислоты в раковой клетке может привести не к повышению внутриклеточной кислотности, а к перепрограммированию метаболизма и вовлечению лактата в другие превращения. Поэтому одновременно необходимо применять дополнительные селективные препараты для ацидификации раковых клеток изнутри [162–165].

Молочная кислота представляет серьезную опасность также для жизненно важных минералов и микроэлементов, в частности, в составе активных центров ферментов и белков, играющих важную роль в живой клетке. Известно, что микроэлементный состав меняется практически при любом заболевании, даже при ожогах и ушибах. Такие изменения при раке в составе микроэлементов (количественное снижение их концентрации) в тканях и крови

хорошо известны (см., например, [166–186]). Одной из причин активного выведения микроэлементов из организма является их захват (вырывание, элиминирование) молочной кислотой (особенно из межклеточного пространства и крови в условиях ацидоза). Молекула молочной кислоты является очень компактной и способна проникать практически в любые активные полости белков, вырывая из них ключевые микроэлементы (либо связывая микроэлементы и нарушая функцию белков). Разрушительное действие молочной кислоты усиливается за счет возможности участия ее гидроксильной группы в дополнительном комплексообразовании с ионами различных металлов, что дополнительно повышает прочность связывания этих металлов с молочной кислотой и делает ее идеальным «убийцей» микроэлементов. При этом разные микроэлементы будут захватываться и выводиться с разной скоростью, в результате чего будет меняться их соотношение как внутри клеток, так и в организме в целом. Учитывая химические свойства молочной кислоты следует ожидать, что наиболее легко будут связываться двухвалентные химические элементы 2-й группы (Mg, Ca, Sr, Ba) и 12-й группы (Zn, Cd, Hg) таблицы Менделеева, которые образуют слабые химические связи с белками. Так, наибольшую опасность для клетки представляет связывание ионов магния и, особенно, кальция в виде лактата и выведение их из организма. Такие нарушения концентрации магния и кальция хорошо известны, они усугубляют течение болезни [187]. Среди элементов 12-й группы следует ожидать, что внутриклеточная концентрация цинка в опухоли из-за активного гликолиза будет заметно снижена, что и наблюдается в реальности [136, 188]. Химические элементы 11-й группы таблицы Менделеева (Cu, Ag, Au) могут участвовать в комплексообразовании как с гидроксильными, так и с амино-группами (например, в составе белков), поэтому их захват молочной кислотой будет происходить труднее и при прочих равных условиях следует ожидать, что они будут выводиться из клеток опухоли существенно медленнее, чем элементы 2-й и 12-й группы. В частности, именно поэтому обычно используемое для оценки трансформаций в раковой клетке соотношение элементов Cu/Zn оказывается существенно выше, чем в клетках нормальной ткани, поскольку цинк существенно легче связывается молочной кислотой, чем медь [136].

Образующиеся лактаты микроэлементов активно выводятся из организма, прежде всего с мочой, в результате концентрации этих микроэлементов (в первую очередь двухвалентных) в моче повышены, а в крови/сыворотке – снижены [176, 189–194]. Поэтому концентрации микроэлементов в этих биологических жидкостях

могут служить маркерами для диагностики. Современная биохимия оперирует в основном на уровне генов и белков, что является лишь одним из звеньев в длинной цепи биохимических реакций в клетке и организме в целом. Но на элементарном уровне, конечный результат обеспечивается классическими биохимическими реакциями. А вот здесь решающее значение для всей цепочки имеет наличие в активных центрах белков ключевых микроэлементов, при отсутствии которых любые манипуляции на генетическом уровне будут бесполезны. Захват (или связывание) молочной кислотой микроэлементов из активных центров ферментов и белков (например, цинка из р53) нарушает их работу и усугубляет течение болезни [195–198]. Поэтому восстановление микроэлементного состава является еще одним необходимым условием для нормализации биохимии организма в целом. В реальности доставка в клетку микроэлементов, особенно 12-й группы, представляет собой сложную задачу, которая, насколько известно авторам, до сих пор не решена. Дело в том, что попытки применения для этих целей, например, обычных солей цинка в нетоксичных концентрациях будут, скорее всего, малоэффективными ввиду того, что ионы цинка будут связываться молочной кислотой в крови и межклеточном пространстве. Поэтому предстоит разработать методы адресной доставки цинка в клетки опухоли. В настоящее время проходят испытания различные источники цинка, в частности, кверцетиновый комплекс с ионами цинка [199], глюконат цинка [200], а также наночастицы оксида цинка [201–203].

ГЛИКОЛИЗ И ГЛУТАМИНОЛИЗ

Раковая клетка быстро приспосабливается и меняет основной путь получения энергии в зависимости от условий, в частности, при ингибировании гликолиза, активируется глутаминолиз. Поэтому для успешного ингибирования поступления АТФ в клетки опухоли необходимо максимально перекрыть все специфические пути получения энергии, которые отличаются от нормальных клеток. Причем в каждой цепи важно воздействовать как на поступление источника энергии в раковую клетку, так и на все цепочку превращений и транспорт из клетки «отходов».

Основным источником энергии раковой клетки является глюкоза, которая интенсивно захватывается клетками опухоли. Поэтому в качестве первого шага необходимо ингибировать ее транспорт в клетку [57, 204]. Поступившая в клетку глюкоза далее претерпевает гликолиз. В раковых клетках скорость гликолиза во много раз выше, чем у нормальных клеток [3, 6]. Поэтому снижение интенсивности гликолиза [205] может привести к тому, что опухоль лишится основ-

ного питания (т.е. энергии). И действительно, ингибиторы гликолиза подавляют рост раковых клеток и могут быть успешно использованы в комплексной терапии рака. В настоящее время это направление наиболее активно развивается. В обзорах [46, 206–213] суммированы механизмы гликолиза в раковых клетках и другие связанные с ним обменные процессы, а также возможные пути ингибирования гликолиза на каждой стадии. В настоящее время известно большое количество мишеней опухолевых клеток и соединений, которые ингибируют гликолиз на различных стадиях и которые интенсивно изучаются в качестве противоопухолевых средств [47, 214–217].

Наряду с активированием ряда ферментов внутри клеток опухоли, происходит их выход во внеклеточное пространство и повышение их активности в других тканях и крови, в частности таких ферментов, как лактатдегидрогеназы (LDH) и глутаматдегидрогеназы (GDH) [218, 219]. В результате происходит повышенное выделение лактата во всем организме. Поэтому нейтрализация связанных с раком метаболитов в межклеточном пространстве (в первую очередь, ингибирование гликолитических ферментов) является также важной стратегией.

Наконец, поскольку альтернативным методом получения энергии раковой клеткой является глутаминолиз, то дополнительное вмешательство в метаболизм глутамина представляет собой еще один подход в противоопухолевой терапии [98, 209, 220, 221].

АКТИВАЦИЯ КИСЛОРОДНОГО ДЫХАНИЯ

В отличие от ингибирования гликолиза раковых клеток, механизмы которого достаточно изучены [206, 214], нормализация кислородного (аэробного) дыхания клетки является более сложной задачей. В настоящее время ведутся интенсивные поиски препаратов, эффективно воздействующих именно на процессы дыхания раковой клетки [222].

Одним из таких классов веществ, предложенных для стимуляции аэробного дыхания раковой клетки, являются галогензамещенные органические кислоты, в первую очередь соли дихлоруксусной кислоты [223, 224], а также их смеси с авермектинами [225, 226]. Дихлор-ацетат способен переключать метаболизм глюкозы с аэробного гликолиза на OxPhos, стимулируя митохондриальную активность. В результате это приводит к снижению образования молочной кислоты, активации дыхательной цепи, изменению потенциала митохондриальной мембраны и высвобождению проапоптотических медиаторов (цитохром С и AIF) в цитозоль. Однако дихлор-ацетаты являются искусственными соединениями, которых нет в живой природе, и поэтому их применение сопровождается рядом побочных эффектов.

Другим классом соединений, нормализующих аэробное дыхание

клетки, являются источниками ультрамикроэлемента германия [227]. Германий давно считается лечебным средством с противораковым, противоопухолевым, противовирусным и противовоспалительным действием [228]. Известно, что в сыворотке крови онкобольных наблюдаются значительно более низкие концентрации германия, чем у здоровых людей [229, 230]. В тканях раковой опухоли концентрация германия также существенно ниже, чем в соседних здоровых тканях [231]. Поэтому препараты германия давно привлекают внимание ученых. Так, известный природный источник германия женьшень является стимулятором кислородного дыхания клетки [232] и широко используется в комплексной терапии рака [233–236]. Доказано также стимулирующее действие соединений германия на окисляющие ферменты, например, на альдегидредуктазу [237]. Противоопухолевая активность соединений германия (в виде неорганических соединений) была установлена еще в 1928 г. и впоследствии была неоднократно подтверждена [238]. Но в медицинскую практику соединения германия начали входить лишь с появлением органических водорастворимых соединений германия [38, 239]. Наибольшую известность получил бис-2-карбоксиэтил сесквиоксид германия (Ge-132, CEGS). Именно с него началось активное изучение биологической активности органических соединений германия и применение их в комплексной терапии рака [227–229, 239, 240]. Известны клинически подтвержденные случаи успешного применения таких соединений в терапии рака, например, достигнута полная ремиссия рака легких при приеме сесквиоксида германия [241].

В настоящее время установлена противоопухолевая активность и низкая токсичность Ge-132 [242–245]. Токсичность органических соединений германия ниже, чем у поваренной соли, NaCl [246]. **Сесквиоксид Ge-132** – LD50 > 6300,0 мг/кг оральная для мышей, > 10000,0 мг/кг оральная для крыс и > 1000 мг/кг внутривенная для крыс. **Герматранол** – LD50: для мышей оральная токсичность: 8400,0 мг/кг, внутривенная: LD50: 300,0 мг/кг, т.е. они совершенно безопасны. Дискуссия о якобы высокой токсичности соединений германия, продолжавшаяся долгое время, была обусловлена опечаткой [247, 248] в статье, опубликованной в 1987 г., где были указаны ошибочные значения токсичности для Ge-132. К сожалению, опечатка была замечена не сразу, что привело к ошибочной критике и нелогичным политическим решениям (например, запрету на продажу в США сесквиоксида Ge-132, произведенного в Японии). В результате это привело к тому, что долгое время игнорировались работы, демонстрирующие противораковый потенциал соединений

германия. В конечном счете, это вылилось в отрицание роли в живой природе этого микроэлемента в ряде обзоров, опирающихся на ошибочные данные и опубликованных в очень влиятельных журналах. Исправление опечатки было опубликовано лишь в 1988 г., однако до недавнего времени многие авторы цитировали лишь вторичные источники о якобы высокой токсичности соединений германия со ссылкой только на ошибочные данные. Об истории этой опечатки и нелегкой судьбе микроэлемента германия подробно описано в обзоре [248]. Комбинация опечатки и опора на вторичные источники информации является причиной пренебрежения до сих пор потенциальным клиническим применением соединений этого уникального микроэлемента.

Митохондрии особенно богаты минералами, где они действуют как важные кофакторы для митохондриальной физиологии. В настоящее время известны лишь отрывочные данные об активности некоторых минералов в митохондриях, тогда как другие минералы вообще не имеют установленной митохондриальной функции [249]. Изучение закономерностей и взаимосвязей минералов в метаболических процессах митохондрий имеет большие перспективы для нормализации работы митохондрий.

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И МЕТАБОЛОМИКА ОПУХОЛЕВЫХ ПРОЦЕССОВ

В настоящее время нет точной картины значений активности, до которых необходимо ингибировать (или активировать) тот или иной фермент в клетке опухоли, т.к. в процессе раковой трансформации изменяются и сами ферменты, в частности, активизируются изоформы, которых нет в нормальных клетках (например, пируваткиназа РКМ-2). Поэтому ученым и врачам приходится действовать вслепую, методом проб и ошибок, чтобы всю цепочку превращений глюкозы сделать как в нормальной клетке. Для успешной борьбы с раком необходимо составить не только качественную, но и количественную картину метаболических изменений каждого типа опухоли в сравнении с нормальной тканью.

А для этого, во-первых, необходимо определить регулирование, активности (и другие особенности) всех ферментов гликолиза и глутаминолиза, а также концентрации метаболитов каждой стадии в сравнении с нормальной клеткой для каждого типа опухоли, т.е. смоделировать все стадии гликолиза [206, 250].

Во-вторых, необходимо определить скорости потоков глюкозы и ее интермедиатов каждой стадии гликолиза и других путей ее превра-

щения (например, пентозофосфатный путь) в нормальных и раковых клетках, т.е. необходимы количественные данные о протекании всех стадий гликолиза. Этими проблемами занимается системная биология метаболизма и такие работы начинают появляться [108, 206, 250–253]. В частности, количественные исследования по активности метаболических путей показали, что глутаминолиз вырабатывает более 50% энергии произведенной в митохондриях [96, 251]. И одна молекула глутамината способна производить 22.5 молекул АТФ [251, 252]. Так что даже небольшой вклад глутаминолиза может дать существенное количество энергии.

Несмотря на то, что эффект Варбурга известен уже почти 100 лет, характеристика для его количественного описания (We) предложена лишь недавно [250]

$$We = F_{ldh}/F_{mrc},$$

где F_{ldh} – скорость образования лактата из пирувата под действием LDH, а F_{mrc} – скорость транспорта пирувата в митохондрии транспортерами MPC1 и MPC2.

В соответствии с этим уравнением для нормальных оксигенных тканей таких, как например мозг и сердце, параметр Варбурга равен или близок к нулю ($We = 0$). Для опухолевых клеток параметр Варбурга может составлять несколько десятков [252]. Количественная интерпретация эффекта Варбурга важна для мониторинга терапевтического ответа, понимания патофизиологии рака и диагностики опухолей. Так, в раковых клетках человеческой меланомы и неходжкинской лимфомы (лимфосаркомы) значение We лежит в пределах 8–21 и заметно уменьшается после лекарственной обработки [96, 251, 252].

У. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время создано и проходят клинические испытания большое число разрозненных между собой препаратов, направленных на отдельные стадии гликолиза раковой клетки (см. монографию [11] и обзоры [47, 254, 255]). Такие препараты сами по себе в ряде случаев дают хорошие результаты.

Использование принципов Варбурга в дополнение к обычным методам лечения позволит существенно увеличить их эффективность. Для этого предстоит разработать схемы приема известных препаратов, которые позволили бы обеспечить такие же скорости и метаболические пути превращения глюкозы и глутамината в раковой клетке, как в нормальной. Кроме того, необходимо нормализовать кислородное

дыхание и работу митохондрий раковых клеток. Наконец, необходимо восстановить нормальную биохимию организма в целом, в частности, нейтрализовать молочную кислоту и другие метаболиты раковой опухоли, ингибировать такие ферменты, как LDH и GDH. Причем важно воздействовать одновременно по всем этим направлениям.

Настал момент объединить воедино все эти части. По мнению О. Варбурга: «Вопрос как долго человечество будет уклоняться от предотвращения [рака], зависит от того, как долго пророки агностицизма будут препятствовать применению научных знаний в области рака». [256].

ЛИТЕРАТУРА

1. Warburg O. (1924) Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle, *Naturwissenschaften*, **12**, 1131–1137, doi: 10.1007/BF01504608.
2. Warburg O. (1925) The Metabolism of Carcinoma Cells, *The Journal of Cancer Research*, **9**, 148–163, doi: 10.1158/jcr.1925.148.
3. Warburg O., Wind F., Negelein E. (1927) The metabolism of tumors in the body, *The Journal of general physiology*, **8**, 519–530, doi: 10.1085/jgp.8.6.519.
4. Warburg O.H. (1931) *Nobel Prize in Medicine 1931. The official website of the Nobel Foundation* (http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1931/warburg-bio.html).
5. Warburg O. (1956) On the origin of cancer cells, *Science*, **123**, 309–314, doi: 10.1126/science.123.3191.309.
6. Warburg O. (1956) On Respiratory Impairment in Cancer Cells, *Science*, **124**, 269–270, doi: 10.1126/science.124.3215.269.
7. Warburg O. (2010) The Classic: The Chemical Constitution of Respiration Ferment, *Clinical orthopaedics and related research*, **468**, 2833–2839, doi: 10.1007/s11999-010-1534-y.
8. Warburg O.H. (1969) *The Prime Cause and Prevention of Cancer*, Wurzburg, Verlag K. Triltsch
9. Bertram J.S. (2000) The molecular biology of cancer, *Molecular Aspects of Medicine*, **21**, 167–223, doi: 10.1016/S0098-2997(00)00007-8.
10. Croce C.M. (2008) Oncogenes and Cancer, *The New England Journal of Medicine*, **358**, 502–511, doi: 10.1056/NEJMra072367.
11. Pecorino L. (2021) *Molecular biology of cancer: mechanisms, targets, and therapeutics*, Oxford university press, Oxford, 472 p.
12. Garber K. (2004) Energy Boost: The Warburg Effect Returns in a New Theory of Cancer *Journal of the National Cancer Institute*, **96**, 1805–1806, doi: 10.1093/jnci/96.24.1805
13. Chance B. (2005) Was Warburg right? Or was it that simple?, *Cancer Biology & Therap*, **4**, 125–126, doi: 10.4161/cbt.4.1.1462.
14. Schulz T.J., Thierbach R., Voigt A., Drewes G., Mietzner B., Steinberg P., Pfeiffer A.F.H., Ristow M. (2006) Induction of Oxidative Metabolism by Mitochondrial Frataxin Inhibits Cancer Growth. Otto Warburg revisited, *Journal of Biological Che-*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- mistry*, **281**, 977–981, doi: 10.1074/jbc.M511064200.
15. Vazquez A., Liu J., Zhou Y., Oltvai Z.N. (2010) Catabolic efficiency of aerobic glycolysis: the Warburg effect revisited, *BMC Systems Biology*, **4**, 1–9, doi: 10.1186/1752-0509-4-58.
 16. Upadhyay M., Samal J., Kandpal M., Singh O.V., Vivekanandan P. (2013) The Warburg effect: Insights from the past decade, *Pharmacology & Therapeutics*, **137**, 318–330, doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.11.003.
 17. Potter M., Newport E., Morten K.J. (2016) The Warburg effect: 80 years on, *Biochemical Society Transactions*, **44**, 1499–1505, doi: 10.1042/bst20160094.
 18. DeBerardinis R.J., Chandel N.S. (2020) We need to talk about the Warburg effect, *Nature Metabolism*, **2**, 127–129, doi: 10.1038/s42255-020-0172-2.
 19. Vaupel P., Multhoff G. (2021) Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding, *The Journal of Physiology*, **599**, 1745–1757, doi: 10.1113/JP278810.
 20. Gaál Z. (2021) MicroRNAs and Metabolism: Revisiting the Warburg Effect with Emphasis on Epigenetic Background and Clinical Applications, *Biomolecules*, **11**, 1531, doi: 10.3390/biom11101531.
 21. Basu S., Kwee T.C., Surti S., Akin E.A., Yoo D., Alavi A. (2011) Fundamentals of PET and PET/CT imaging, *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1228**, 1–18, doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06077.x.
 22. Hanahan D., Weinberg R.A. (2000) The Hallmarks of Cancer (Review), *Cell*, **100**, 57–70, doi: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.
 23. Hanahan D., Weinberg R.A. (2011) Hallmarks of Cancer: The Next Generation, *Cell*, **144**, 646–674, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
 24. Sonnenschein C., Soto A.M. (2013) The aging of the 2000 and 2011 Hallmarks of Cancer reviews: A critique, *Journal of Biosciences*, **38**, 651–663, doi: 10.1007/s12038-013-9335-6.
 25. Fouad Y.A., Aanei C. (2017) Revisiting the hallmarks of cancer, *American journal of cancer research*, **7**, 1016–1036.
 26. Schwartz L., Supuran T.C., Alfarouk O.K. (2017) The Warburg Effect and the Hallmarks of Cancer, *Anti-Cancer Agents Med. Chem.*, **17**, 164–170, doi: 10.2174/1871520616666161031143301.
 27. Caon I., Bartolini B., Parnigoni A., Caravà E., Moretto P., Viola M., Karoussou E., Vigetti D., Passi A. (2020) Revisiting the hallmarks of cancer: The role of hyaluronan, *Seminars in Cancer Biology*, **62**, 9–19, doi: 10.1016/j.semcan.2019.07.007.
 28. Paul D. (2020) The systemic hallmarks of cancer, *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, **6**, 29, doi: 10.20517/2394-4722.2020.63.
 29. Senga S.S., Grose R.P. (2021) Hallmarks of cancer – the new testament, *Open Biology*, **11**, 200358, doi: 10.1098/rsob.200358.
 30. Hanahan D. (2022) Hallmarks of Cancer: New Dimensions, *Cancer Discovery*, **12**, 31–46, doi: 10.1158/2159-8290.cd-21-1059.
 31. Ravi S., Alencar Jr A.M., Arakelyan J., Xu W., Stauber R., Wang C.-C.I., Papyan R., Ghazaryan N., Pereira R.M. (2022) An Update to Hallmarks of Cancer, *Cureus*, **14**, e24803, doi: 10.7759/cureus.24803.
 32. Swain N., Hosalkar R., Thakur M., Prabhu A.H. (2022) *Hallmarks of Cancer: Its Concept and Critique*. in *Microbes and Oral Squamous Cell Carcinoma: A Network Spanning Infection and Inflammation* (Routray S. ed.), Springer Nature Singapore, Singapore. pp 55–68, doi: 10.1007/978-981-19-0592-6_4.

33. Zhong Z., Yu J., Virshup D.M., Madan B. (2020) Wnts and the hallmarks of cancer, *Cancer and Metastasis Reviews*, **39**, 625–645, doi: 10.1007/s10555-020-09887-6.
34. Blagosklonny M.V. (2022) Hallmarks of cancer and hallmarks of aging, *Aging*, **14**, 4176–4187, doi: 10.18632/aging.204082.
35. Chitale D.A. (2022) *Hallmarks of Cancer: Molecular Underpinnings in Cancer Metastasis Through the Lymphovascular System* (Leong S.P., Nathanson S.D., Zager J.S. eds.), Springer International Publishing, Cham, pp 3–14, doi: 10.1007/978-3-030-93084-4_1.
36. Otto A.M. (2016) Warburg effect(s)—a biographical sketch of Otto Warburg and his impacts on tumor metabolism, *Cancer & Metabolism*, **4**, 5, doi: 10.1186/s40170-016-0145-9.
37. Liberti M.V., Locasale J.W. (2016) The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells?, *Trends in Biochemical Sciences*, **41**, 211–218, doi: 10.1016/j.tibs.2015.12.001.
38. Popov A.V., Menchikov L.G. (2013) *The Warburg Effect Is a Guide to Multipurpose Cancer Therapy Including Trace Element Delivery in Drug Delivery Systems: Advanced Technologies Potentially Applicable in Personalised Treatment* (Coelho J. ed.), Springer, Dordrecht (Netherlands), pp 255–270, doi: 10.1007/978-94-007-6010-3_9.
39. Weljie A.M., Jirik F.R. (2011) Hypoxia-induced metabolic shifts in cancer cells: Moving beyond the Warburg effect, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **43**, 981–989, doi: 10.1016/j.biocel.2010.08.009.
40. Ferreira L.M.R., Hebrant A., Dumont J.E. (2012) Metabolic reprogramming of the tumor, *Oncogene*, **31**, 3999–4011, doi: 10.1038/onc.2011.576.
41. Miranda-Galvis M., Teng Y. (2020) Targeting Hypoxia-Driven Metabolic Reprogramming to Constrain Tumor Progression and Metastasis, *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 5487, doi: 10.3390/ijms21155487.
42. Dhup S., Dadhich R.K., Porporato P.E., Sonveaux P. (2012) Multiple Biological Activities of Lactic Acid in Cancer: Influences on Tumor Growth, Angiogenesis and Metastasis, *Current Pharmaceutical Design*, **18**, 1319–1330, doi: 10.2174/138161212799504902.
43. Gao Y., Zhou H., Liu G., Wu J., Yuan Y., Shang A. (2022) Tumor Microenvironment: Lactic Acid Promotes Tumor Development, *Journal of Immunology Research*, **2022**, 3119375, doi: 10.1155/2022/3119375.
44. DeBerardinis R.J., Chandel N.S. (2016) Fundamentals of cancer metabolism, *Science Advances*, **2**, e1600200, doi: 10.1126/sciadv.1600200.
45. Martinez-Outschoorn U.E., Peiris-Pagés M., Pestell R.G., Sotgia F., Lisanti M.P. (2017) Cancer metabolism: a therapeutic perspective, *Nature Reviews Clinical Oncology*, **14**, 11–31, doi: 10.1038/nrclinonc.2016.60.
46. Stine Z.E., Schug Z.T., Salvino J.M., Dang C.V. (2022) Targeting cancer metabolism in the era of precision oncology, *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 141–162, doi: 10.1038/s41573-021-00339-6.
47. Counihan J.L., Grossman E.A., Nomura D.K. (2018) Cancer Metabolism: Current Understanding and Therapies, *Chemical Reviews*, **118**, 6893–6923, doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00775.
48. Pavlova N.N., Thompson C.B. (2016) The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism, *Cell Metabolism*, **23**, 27–47, doi: 10.1016/j.cmet.2015.12.006.
49. Pavlova N.N., Zhu J., Thompson C.B. (2022) The hallmarks of cancer metabolism: Still emerging, *Cell*

- Metabolism*, **34**, 355–377, doi: 10.1016/j.cmet.2022.01.007.
50. Martínez-Reyes I., Chandel N.S. (2020) Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease, *Nature Communications*, **11**, 102, doi: 10.1038/s41467-019-13668-3.
 51. Flurkey W.H. (2010) Yield of ATP Molecules per Glucose Molecule, *Journal of Chemical Education*, **87**, 271–271, doi: 10.1021/ed800102g.
 52. Zheng J. (2012) Energy metabolism of cancer: Glycolysis versus oxidative phosphorylation (Review), *Oncology Letters*, **4**, 1151–1157, doi: 10.3892/ol.2012.928.
 53. Pedersen P. (2007) Warburg, me and Hexokinase 2: Multiple discoveries of key molecular events underlying one of cancers' most common phenotypes, the "Warburg Effect", i.e., elevated glycolysis in the presence of oxygen, *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, **39**, 211–222, doi: 10.1007/s10863-007-9094-x.
 54. Moreno-Sánchez R., Rodríguez-Enríquez S., Saavedra E., Marín-Hernández A., Gallardo-Pérez J.C. (2009) The bioenergetics of cancer: Is glycolysis the main ATP supplier in all tumor cells?, *BioFactors*, **35**, 209–225, doi: 10.1002/biof.31.
 55. Macheda M.L., Rogers S., Best J.D. (2005) Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer, *Journal of Cellular Physiology*, **202**, 654–662, doi: 10.1002/jcp.20166.
 56. Luo X.-M., Zhou S.-H., Fan J. (2010) Glucose Transporter-1 as a New Therapeutic Target in Laryngeal Carcinoma, *Journal of International Medical Research*, **38**, 1885–1892, doi: 10.1177/147323001003800601.
 57. Pliszka M., Szablewski L. (2021) Glucose Transporters as a Target for Anticancer Therapy, *Cancers*, **13**, 4184, doi: 10.3390/cancers13164184.
 58. Koepsell H. (2017) The Na⁺-D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2 are targets for the treatment of diabetes and cancer, *Pharmacology & Therapeutics*, **170**, 148–165, doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.017.
 59. Horecker B.L. (2002) The Pentose Phosphate Pathway, *Journal of Biological Chemistry*, **277**, 47965–47971, doi: 10.1074/jbc.X200007200.
 60. Stincone A., Prigione A., Cramer T., Wamelink M.M.C., Campbell K., Cheung E., Olin-Sandoval V., Grüning N.-M., Krüger A., Tauqeer Alam M., Keller M.A., Breitenbach M., Brindle K.M., Rabinowitz J.D., Ralser M. (2015) The return of metabolism: biochemistry and physiology of the pentose phosphate pathway, *Biological Reviews*, **90**, 927–963, doi: 10.1111/brv.12140.
 61. Patra K.C., Hay N. (2014) The pentose phosphate pathway and cancer, *Trends in Biochemical Sciences*, **39**, 347–354, doi: 10.1016/j.tibs.2014.06.005.
 62. Alfarouk K.O., Ahmed S.B.M., Elliott R.L., Benoit A., Alqahtani S.S., Ibrahim M.E., Bashir A.H.H., Alhoufie S.T.S., Elhassan G.O., Wales C.C., Schwartz L.H., Ali H.S., Ahmed A., Forde P.F., Devesa J., Cardone R.A., Fais S., Harguindey S., Reshkin S.J. (2020) The Pentose Phosphate Pathway Dynamics in Cancer and Its Dependency on Intracellular pH, *Metabolites*, **10**, 285, doi: 10.3390/metabo10070285.
 63. Ghanem N., El-Baba C., Araj K., El-Khoury R., Usta J., Darwiche N. (2021) The pentose phosphate pathway in cancer: regulation and therapeutic opportunities, *Chemotherapy*, 1–13, doi: 10.1159/000519784.
 64. Lang L., Chemmalakuzhy R., Shay C., Teng Y. (2019) *PFKP Signaling at a Glance: An Emerging Mediator of Cancer Cell Metabolism*. in *Reviews on Biomarker Studies of Metabolic and Metabolism-Related*

- Disorders* (Guest P.C. ed.), Springer International Publishing, Cham. pp 243–258, doi: 10.1007/978-3-030-12668-1_13.
65. Shi X., You L., Luo R.-y. (2019) Glycolytic reprogramming in cancer cells: PKM2 dimer predominance induced by pulsatile PFK-1 activity, *Physical Biology*, **16**, 066007, doi: 10.1088/1478-3975/ab3f5a.
66. Moreno-Sánchez R., Marín-Hernández A., Gallardo-Pérez J.C., Quezada H., Encalada R., Rodríguez-Enríquez S., Saavedra E. (2012) Phosphofructokinase type 1 kinetics, isoform expression, and gene polymorphisms in cancer cells, *Journal of Cellular Biochemistry*, **113**, 1692–1703, doi: 10.1002/jcb.24039.
67. Oliveira G.L., Coelho A.R., Marques R., Oliveira P.J. (2021) Cancer cell metabolism: Rewiring the mitochondrial hub, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, **1867**, 166016, doi: 10.1016/j.bbadis.2020.166016.
68. Dayton T.L., Jacks T., Vander Heiden M.G. (2016) PKM2, cancer metabolism, and the road ahead, *EMBO reports*, **17**, 1721–1730, doi: 10.15252/embr.201643300.
69. Zahra K., Dey T., Ashish, Mishra S.P., Pandey U. (2020) Pyruvate Kinase M2 and Cancer: The Role of PKM2 in Promoting Tumorigenesis, *Frontiers in Oncology*, **10**, doi: 10.3389/fonc.2020.00159.
70. Zhu S., Guo Y., Zhang X., Liu H., Yin M., Chen X., Peng C. (2021) Pyruvate kinase M2 (PKM2) in cancer and cancer therapeutics, *Cancer Letters*, **503**, 240–248, doi: 10.1016/j.canlet.2020.11.018.
71. Gao J., Zhao Y., Li T., Gan X., Yu H. (2022) The Role of PKM2 in the Regulation of Mitochondrial Function: Focus on Mitochondrial Metabolism, Oxidative Stress, Dynamic, and Apoptosis. PKM2 in Mitochondrial Function, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, 7702681, doi: 10.1155/2022/7702681.
72. Wu P., Zhou Y., Guo Y., Zhang S.-L., Tam K.Y. (2021) Recent developments of human monocarboxylate transporter (hMCT) inhibitors as anticancer agents, *Drug Discovery Today*, **26**, 836–844, doi: 10.1016/j.drudis.2021.01.003.
73. Hao G., Xu Z.P., Li L. (2018) Manipulating extracellular tumour pH: an effective target for cancer therapy, *RSC Advances*, **8**, 22182–22192, doi: 10.1039/C8RA02095G.
74. Kato Y., Ozawa S., Miyamoto C., Maehata Y., Suzuki A., Maeda T., Baba Y. (2013) Acidic extracellular microenvironment and cancer, *Cancer Cell International*, **13**, 89, doi: 10.1186/1475-2867-13-89.
75. Kobliakov V.A. (2022) The Role of Extra- and Intracellular pH Values in Regulation of the Tumor Process, *Cell and Tissue Biology*, **16**, 114–120, doi: 10.1134/S1990519X22020079.
76. Alfarouk K.O., Ahmed S.B.M., Ahmed A., Elliott R.L., Ibrahim M.E., Ali H.S., Wales C.C., Nourwali I., Aljarbou A.N., Bashir A.H.H., Alhoufie S.T.S., Alqahtani S.S., Cardone R.A., Fais S., Harguindey S., Reshkin S.J. (2020) The Interplay of Dysregulated pH and Electrolyte Imbalance in Cancer, *Cancers*, **12**, 898, doi: 10.3390/cancers12040898.
77. Gao W., Zhang H., Chang G., Xie Z., Wang H., Ma L., Han Z., Li Q., Pang T. (2014) Decreased intracellular pH induced by cariporide differentially contributes to human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells differentiation, *Cellular Physiology and Biochemistry*, **33**, 185–194, doi: 10.1159/000356661.
78. Alfarouk K.O., Verduzco D., Rauch C., Muddathir A.K., Adil H.H.B., Elhassan G.O., Ibrahim M.E., David Polo Orozco J., Cardone R.A., Resh-

- kin S.J., Harguindey S. (2014) Glycolysis, tumor metabolism, cancer growth and dissemination. A new pH-based etiopathogenic perspective and therapeutic approach to an old cancer question. *Oncoscience*, **1**, 777–802, doi: 10.18632/oncoscience.109
79. Choi S.Y.C., Collins C.C., Gout P.W., Wang Y. (2013) Cancer-generated lactic acid: a regulatory, immunosuppressive metabolite?, *The Journal of Pathology*, **230**, 350–355, doi: 10.1002/path.4218.
80. Mendes C., Serpa J. (2020) Revisiting lactate dynamics in cancer – a metabolic expertise or an alternative attempt to survive?, *Journal of Molecular Medicine*, **98**, 1397–1414, doi: 10.1007/s00109-020-01965-0.
81. Zhang D., Tang Z., Huang H., Zhou G., Cui C., Weng Y., Liu W., Kim S., Lee S., Perez-Neut M., Ding J., Czyn D., Hu R., Ye Z., He M., Zheng Y.G., Shuman H.A., Dai L., Ren B., Roeder R.G., Becker L., Zhao Y. (2019) Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation, *Nature*, **574**, 575–580, doi: 10.1038/s41586-019-1678-1.
82. Jiang J., Huang D., Jiang Y., Hou J., Tian M., Li J., Sun L., Zhang Y., Zhang T., Li Z., Li Z., Tong S., Ma Y. (2021) Lactate Modulates Cellular Metabolism Through Histone Lactylation-Mediated Gene Expression in Non-Small Cell Lung Cancer, *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 647559, doi: 10.3389/fonc.2021.647559.
83. Certo M., Llibre A., Lee W., Mauro C. (2022) Understanding lactate sensing and signalling, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **33**, 722–735, doi: 10.1016/j.tem.2022.07.004.
84. McCommis K.S., Finck B.N. (2015) Mitochondrial pyruvate transport: a historical perspective and future research directions, *Biochemical Journal*, **466**, 443–454, doi: 10.1042/bj20141171.
85. Ruiz-Iglesias A., Mañes S. (2021) The Importance of Mitochondrial Pyruvate Carrier in Cancer Cell Metabolism and Tumorigenesis, *Cancers*, **13**, 1488, doi: 10.3390/cancers13071488.
86. Martin W.F. (2020) Older Than Genes: The Acetyl CoA Pathway and Origins, *Frontiers in Microbiology*, **11**, doi: 10.3389/fmicb.2020.00817.
87. Cantor J.R., Sabatini D.M. (2012) Cancer Cell Metabolism: One Hallmark, Many Faces, *Cancer Discovery*, **2**, 881–898, doi: 10.1158/2159-8290.cd-12-0345.
88. Alberghina L., Gaglio D., Gelfi C., Moresco R., Mauri G., Bertolazzi P., Messa C., Gilardi M., Chiaradonna F., Vanoni M. (2012) Cancer cell growth and survival as a system-level property sustained by enhanced glycolysis and mitochondrial metabolic remodeling, *Frontiers in Physiology*, **3**, 362, doi: 10.3389/fphys.2012.00362.
89. Chang L., Fang S., Gu W. (2020) The Molecular Mechanism of Metabolic Remodeling in Lung Cancer, *Journal of Cancer*, **11**, 1403–1411, doi: 10.7150/jca.31406.
90. Le A., Lane A.N., Hamaker M., Bose S., Gouw A., Barbi J., Tsukamoto T., Rojas C.J., Slusher B.S., Zhang H., Zimmerman L.J., Liebler D.C., Slebos R.J.C., Lorkiewicz P.K., Higashi R.M., Fan T.W.M., Dang C.V. (2012) Glucose-Independent Glutamine Metabolism via TCA Cycling for Proliferation and Survival in B Cells, *Cell Metabolism*, **15**, 110–121, doi: 10.1016/j.cmet.2011.12.009.
91. Wise D.R., Thompson C.B. (2010) Glutamine addiction: a new therapeutic target in cancer, *Trends in Biochemical Sciences*, **35**, 427–433, doi: 10.1016/j.tibs.2010.05.003.
92. Wang Z., Liu F., Fan N., Zhou C., Li D., Macvicar T., Dong Q., Bruns C.J., Zhao Y. (2020) Targeting Glutaminolysis: New Perspectives to

- Understand Cancer Development and Novel Strategies for Potential Target Therapies, *Frontiers in Oncology*, **10**, doi: 10.3389/fonc.2020.589508.
93. Halama A., Suhre K. (2022) Advancing Cancer Treatment by Targeting Glutamine Metabolism-A Roadmap, *Cancers*, **14**, 553, doi: 10.3390/cancers14030553.
94. Yang L., Venneti S., Negrath D. (2017) Glutaminolysis: A Hallmark of Cancer Metabolism, *Annual Review of Biomedical Engineering*, **19**, 163–194, doi: 10.1146/annurev-bioeng-071516-044546.
95. Yoo H.C., Yu Y.C., Sung Y., Han J.M. (2020) Glutamine reliance in cell metabolism, *Experimental & Molecular Medicine*, **52**, 1496–1516, doi: 10.1038/s12276-020-00504-8.
96. Lee S.-C., Shestov A.A., Guo L., Zhang Q., Roman J.C., Liu X., Wang H.Y., Pickup S., Nath K., Lu P., Hofbauer S., Mesaros C., Wang Y.L., Nelson D.S., Schuster S.J., Blair I.A., Glickson J.D., Wasik M.A. (2019) Metabolic Detection of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibition in Mantle Cell Lymphoma Cells, *Molecular Cancer Research*, **17**, 1365–1377, doi: 10.1158/1541-7786.mcr-18-0256.
97. Sandulache V.C., Ow T.J., Pickering C.R., Frederick M.J., Zhou G., Fokt I., Davis-Malesevich M., Priebe W., Myers J.N. (2011) Glucose, not glutamine, is the dominant energy source required for proliferation and survival of head and neck squamous carcinoma cells, *Cancer*, **117**, 2926–2938, doi: 10.1002/cncr.25868.
98. Seyfried T.N., Arismendi-Morillo G., Mukherjee P., Chinopoulos C. (2020) On the Origin of ATP Synthesis in Cancer, *iScience*, **23**, 101761, doi: 10.1016/j.isci.2020.101761.
99. Yoshida G.J. (2020) Beyond the Warburg Effect: N-Myc Contributes to Metabolic Reprogramming in Cancer Cells, *Frontiers in Oncology*, **10**, doi: 10.3389/fonc.2020.00791.
100. Sainero-Alcolado L., Liaño-Pons J., Ruiz-Pérez M.V., Arsenian-Henriksson M. (2022) Targeting mitochondrial metabolism for precision medicine in cancer, *Cell Death & Differentiation*, **29**, 1304–1317, doi: 10.1038/s41418-022-01022-y.
101. Vincent E.E., Sergushichev A., Griss T., Gingras M.-C., Samborska B., Ntimbane T., Coelho P.P., Blagih J., Raissi T.C., Choinière L., Bridon G., Loginicheva E., Flynn B.R., Thomas E.C., Tavaré J.M., Avizonis D., Pause A., Elder D.J.E., Artyomov M.N., Jones R.G. (2015) Mitochondrial Phosphoenolpyruvate Carboxykinase Regulates Metabolic Adaptation and Enables Glucose-Independent Tumor Growth, *Molecular Cell*, **60**, 195–207, doi: 10.1016/j.molcel.2015.08.013.
102. Duraj T., Carrión-Navarro J., Seyfried T.N., García-Romero N., Ayuso-Sacido A. (2021) Metabolic therapy and bioenergetic analysis: The missing piece of the puzzle, *Molecular Metabolism*, **54**, 101389, doi: 10.1016/j.molmet.2021.101389.
103. Li C., Zhang G., Zhao L., Ma Z., Chen H. (2016) Metabolic reprogramming in cancer cells: glycolysis, glutaminolysis, and Bcl-2 proteins as novel therapeutic targets for cancer, *World Journal of Surgical Oncology*, **14**, 15, doi: 10.1186/s12957-016-0769-9.
104. Rabinowitz J.D., Enerbäck S. (2020) Lactate: the ugly duckling of energy metabolism, *Nature Metabolism*, **2**, 566–571, doi: 10.1038/s42255-020-0243-4.
105. Hui S., Ghergurovich J.M., Morscher R.J., Jang C., Teng X., Lu W., Esparza L.A., Reya T., Le Z., Yanxiang Guo J., White E., Rabinowitz J.D. (2017) Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate, *Nature*, **551**, 115–118, doi: 10.1038/nature24057.

106. Faubert B., Li K.Y., Cai L., Hensley C.T., Kim J., Zacharias L.G., Yang C., Do Q.N., Doucette S., Burguete D., Li H., Huet G., Yuan Q., Wigal T., Butt Y., Ni M., Torrealba J., Oliver D., Lenkinski R.E., Malloy C.R., Wachsmann J.W., Young J.D., Kernstine K., DeBerardinis R.J. (2017) Lactate Metabolism in Human Lung Tumors, *Cell*, **171**, 358–371.e359, doi: 10.1016/j.cell.2017.09.019.
107. Wilde L., Roche M., Domingo-Vidal M., Tanson K., Philp N., Curry J., Martinez-Outschoorn U. (2017) Metabolic coupling and the Reverse Warburg Effect in cancer: Implications for novel biomarker and anticancer agent development, *Seminars in Oncology*, **44**, 198–203, doi: 10.1053/j.seminoncol.2017.10.004.
108. Shestov A.A., Barker B., Gu Z., Locasale J.W. (2013) Computational approaches for understanding energy metabolism, *WIREs Systems Biology and Medicine*, **5**, 733–750, doi: 10.1002/wsbm.1238.
109. Sivanand S., Vander Heiden M.G. (2020) Emerging Roles for Branched-Chain Amino Acid Metabolism in Cancer, *Cancer Cell*, **37**, 147–156, doi: 10.1016/j.ccell.2019.12.011.
110. Lieu E.L., Nguyen T., Rhyne S., Kim J. (2020) Amino acids in cancer, *Experimental & Molecular Medicine*, **52**, 15–30, doi: 10.1038/s12276-020-0375-3.
111. Broadfield L.A., Pane A.A., Talebi A., Swinnen J.V., Fendt S.-M. (2021) Lipid metabolism in cancer: New perspectives and emerging mechanisms, *Developmental Cell*, **56**, 1363–1393, doi: 10.1016/j.devcel.2021.04.013.
112. Wei Z., Liu X., Cheng C., Yu W., Yi P. (2021) Metabolism of Amino Acids in Cancer, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, doi: 10.3389/fcell.2020.603837.
113. Silyanova E.A., Samet A.V., Semenova M.N., Semenov V.V. (2021) Synthesis and antiproliferative properties of 3,4-diarylpyrrole-2-carboxamides, *Russian Chemical Bulletin*, **70**, 498–509, doi: 10.1007/s11172-021-3115-5.
114. Mühlethaler T., Milanos L., Martínez J.A., Blum T., Gioia D., Roy B., Prota A., Cavalli A., Steinmetz M.O. (2022) Rational Design of a Novel Tubulin Inhibitor with a Unique Mechanism of Action, *Angewandte Chemie International Edition*, **n/a**, doi: 10.1002/anie.202204052.
115. Silyanova E.A., Ushkarov V.I., Samet A.V., Maksimenko A.S., Koblov I.A., Kislyi V.P., Semenova M.N., Semenov V.V. (2022) A comparative evaluation of monomethoxy substituted o-diarylazoles as antiproliferative microtubule destabilizing agents, *Mendeleev Communications*, **32**, 120–122, doi: 10.1016/j.mencom.2022.01.039.
116. Pérez-Tomás R., Pérez-Guillén I. (2020) Lactate in the Tumor Microenvironment: An Essential Molecule in Cancer Progression and Treatment, *Cancers*, **12**, 3244, doi: 10.3390/cancers12113244.
117. McCarty M.F., Whitaker J. (2010) Manipulating tumor acidification as a cancer treatment strategy, *Alternative Medicine Review*, **15**, 264–272.
118. Forsythe S.M., Schmidt G.A. (2000) Sodium Bicarbonate for the Treatment of Lactic Acidosis, *Chest*, **117**, 260–267, doi: 10.1378/chest.117.1.260.
119. Takigawa S., Sugano N., Ochiai K., Arai N., Ota N., Ito K. (2008) Effects of sodium bicarbonate on butyric acid-induced epithelial cell damage in vitro, *Journal of Oral Science*, **50**, 413–417, doi: 10.2334/josnurd.50.413.
120. 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. (2009) Bicarbonate Increases Tumor pH and Inhibits Spontaneous Metastases, *Cancer Research*, **69**, 2260–2268, doi: 10.1158/0008-5472.can-07-5575.
121. Estrella V., Chen T., Lloyd M., Wojtkowiak J., Cornell H.H., Ibrahim-Hashim A., Bailey K., Balagurunathan Y., Rothberg J.M., Sloane B.F., Johnson J., Gatenby R.A., Gillies R.J. (2013) Acidity Generated by the Tumor Microenvironment Drives Local Invasion, *Cancer Research*, **73**, 1524–1535, doi: 10.1158/0008-5472.can-12-2796.
122. 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. (2016) Neutralization of Tumor Acidity Improves Antitumor Responses to Immunotherapy, *Cancer Research*, **76**, 1381–1390, doi: 10.1158/0008-5472.can-15-1743.
123. Yang M., Zhong X., Yuan Y. (2020) Does Baking Soda Function as a Magic Bullet for Patients With Cancer? A Mini Review, *Integrative Cancer Therapies*, **19**, 1534735420922579, doi: 10.1177/1534735420922579.
124. Wang Y., Zhou X., Wang W., Wu Y., Qian Z., Peng Q. (2021) Sodium bicarbonate, an inorganic salt and a potential active agent for cancer therapy, *Chinese Chemical Letters*, **32**, 3687–3695, doi: 10.1016/j.ccllet.2021.06.032.
125. Gillies R.J. (2022) Cancer heterogeneity and metastasis: life at the edge, *Clinical & Experimental Metastasis*, **39**, 15–19, doi: 10.1007/s10585-021-10101-2.
126. Korang S.K., Safi S., Feinberg J., Nielsen E.E., Glud C., Jakobsen J.C. (2021) Bicarbonate for acute acidosis, *The Cochrane library*, **2021**, Art. No.: CD014371, doi: 10.1002/14651858.CD014371.
127. Ying C., Jin C., Zeng S., Chao M., Hu X. (2022) Alkalinization of cellular pH leads to cancer cell death by disrupting autophagy and mitochondrial function, *Oncogene*, **41**, 3886–3897, doi: 10.1038/s41388-022-02396-6.
128. Cuhaci B., Lee J., Ahmed Z. (2000) Sodium bicarbonate controversy in lactic acidosis, *Chest*, **118**, 882–884, doi: 10.1378/chest.118.3.882.
129. Velissaris D., Karamouzos V., Ktenopoulos N., Pierrakos C., Karanikolas M. (2015) The Use of Sodium Bicarbonate in the Treatment of Acidosis in Sepsis: A Literature Update on a Long Term Debate, *Critical Care Research and Practice*, **2015**, 605830, doi: 10.1155/2015/605830.
130. Berardi J., Logan A., Rao A. (2008) Plant based dietary supplement increases urinary pH, *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, **5**, 1–8, doi: 10.1186/1550-2783-5-20.
131. König D., Muser K., Dickhuth H.H., Berg A., Deibert P. (2009) Effect of a supplement rich in alkaline minerals on acid-base balance in humans, *Nutrition journal*, **8**, 23, doi: 10.1186/1475-2891-8-23.
132. Welch A.A., Mulligan A., Bingham S.A., Khaw K.-t. (2008) Urine pH is an indicator of dietary acid–base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk population study, *British Journal of Nutrition*, **99**, 1335–1343, doi: 10.1017/S0007114507862350.
133. Wright M.E., Michaud D.S., Pietinen P., Taylor P.R., Virtamo J., Albanes D. (2005) Estimated Urine pH and Bladder Cancer Risk in a Cohort of Male Smokers (Finland)*, *Cancer Causes Control*, **16**, 1117–1123, doi: 10.1007/s10552-005-0348-9.

134. Maeda T., Kikuchi E., Matsumoto K., Miyajima A., Oya M. (2011) Urinary pH Is Highly Associated With Tumor Recurrence During Intravesical Mitomycin C Therapy for Nonmuscle Invasive Bladder Tumor, *The Journal of Urology*, **185**, 802–806, doi: 10.1016/j.juro.2010.10.081.
135. Ceylan C., Doluoglu O.G., Yahşi S. (2020) A different perspective: Can urine pH be important in the diagnosis of prostate cancer?, *Urologia Journal*, **87**, 19–22, doi: 10.1177/0391560319865724.
136. Juloski J.T., Rakic A., Ćuk V.V., Ćuk V.M., Stefanović S., Nikolić D., Janković S., Trbovich A.M., De Luka S.R. (2020) Colorectal cancer and trace elements alteration, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **59**, 126451, doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126451.
137. Maeng Y.-S., Lee R., Lee B., Choi S.-i., Kim E.K. (2016) Lithium inhibits tumor lymphangiogenesis and metastasis through the inhibition of TGFβ1p expression in cancer cells, *Scientific Reports*, **6**, 20739, doi: 10.1038/srep20739.
138. Sun A., Shanmugam I., Song J., Terranova P.F., Thrasher J.B., Li B. (2007) Lithium suppresses cell proliferation by interrupting E2F–DNA interaction and subsequently reducing S–phase gene expression in prostate cancer, *The Prostate*, **67**, 976–988, doi: 10.1002/pros.20586.
139. Ozerdem A., Ceylan D., Targitay B. (2018) The Relationship Between Lithium and Cancer Proliferation: A Case-Based Review of the Literature, *Current Drug Metabolism*, **19**, 653–662, doi: 10.2174/1389200219666180430095933.
140. Ge W., Jakobsson E. (2019) Systems Biology Understanding of the Effects of Lithium on Cancer, *Frontiers in Oncology*, **9**, Article 296, doi: 10.3389/fonc.2019.00296.
141. Taskaeva I., Gogaeva I., Shatruck A., Bgatova N. (2022) Lithium Enhances Autophagy and Cell Death in Skin Melanoma: An Ultrastructural and Immunohistochemical Study, *Microscopy and Microanalysis*, 1–9, doi: 10.1017/S1431927622000745.
142. Israelachvili J.N. (2011) *4 – Interactions Involving Polar Molecules. in Intermolecular and Surface Forces (Third Edition)* (Israelachvili J.N. ed.), Academic Press, Boston, pp 71–90, doi: 10.1016/B978-0-12-391927-4.10004-0.
143. Kobayashi D., Nishimura N., Hazama A. (2021) Cesium Treatment Depresses Glycolysis Pathway in HeLa Cell, *Cellular Physiology and Biochemistry*, **55**, 477–488, doi: 10.33594/000000399.
144. Melnikov P., Zaroni L. (2010) Clinical Effects of Cesium Intake, *Biological Trace Element Research*, **135**, 1–9, doi: 10.1007/s12011-009-8486-7.
145. Horn S., Naidus E., Alper S.L., Danziger J. (2015) Cesium-associated hypokalemia successfully treated with amiloride, *Clinical Kidney Journal*, **8**, 335–338, doi: 10.1093/ckj/sfv017.
146. Woodford M.R., Chen V.Z., Backe S.J., Bratslavsky G., Mollapour M. (2020) Structural and functional regulation of lactate dehydrogenase-A in cancer, *Future Medicinal Chemistry*, **12**, 439–455, doi: 10.4155/fmc-2019-0287.
147. Feng Y., Xiong Y., Qiao T., Li X., Jia L., Han Y. (2018) Lactate dehydrogenase A: A key player in carcinogenesis and potential target in cancer therapy, *Cancer Medicine*, **7**, 6124–6136, doi: 10.1002/cam4.1820.
148. Kozal K., Józwiak P., Krześlak A. (2021) Contemporary Perspectives on the Warburg Effect Inhibition in Cancer Therapy, *Cancer Control*, **28**, 10732748211041243, doi: 10.1177/10732748211041243.

149. Kasper G., Weiser A.A., Rump A., Sparbier K., Dahl E., Hartmann A., Wild P., Schwidetzky U., Castañós-Vélez E., Lehmann K. (2005) Expression levels of the putative zinc transporter LIV-1 are associated with a better outcome of breast cancer patients, *International Journal of Cancer*, **117**, 961–973, doi: 10.1002/ijc.21235.
150. Serrano-Novillo C., Capera J., Colomer-Molera M., Condom E., Ferreres J.C., Felipe A. (2019) Implication of Voltage-Gated Potassium Channels in Neoplastic Cell Proliferation, *Cancers*, **11**, 287, doi: 10.3390/cancers11030287.
151. Wrzosek A., Augustynek B., Żochowska M., Szewczyk A. (2020) Mitochondrial Potassium Channels as Druggable Targets, *Biomolecules*, **10**, 1200, doi: 10.3390/biom10081200.
152. Liu J., Qu C., Han C., Chen M.-M., An L.-J., Zou W. (2019) Potassium channels and their role in glioma: A mini review, *Molecular Membrane Biology*, **35**, 76–85, doi: 10.1080/09687688.2020.1729428.
153. Ganser K., Klumpp L., Bischof H., Lukowski R., Eckert F., Huber S.M. (2021) *Potassium Channels in Cancer*. in *Pharmacology of Potassium Channels* (Gamper N., Wang K. eds.), Springer International Publishing, Cham. pp 253–275, doi: 10.1007/164_2021_465.
154. Wrzosek A., Gałęcka S., Żochowska M., Olszewska A., Kulawiak B. (2022) Alternative Targets for Modulators of Mitochondrial Potassium Channels, *Molecules*, **27**, 299, doi: 10.3390/molecules27010299.
155. Zúñiga L., Cayo A., González W., Vilos C., Zúñiga R. (2022) Potassium Channels as a Target for Cancer Therapy: Current Perspectives, *OncoTargets and Therapy*, **15**, 783–797, doi: 10.2147/OTT.S326614.
156. Banderali U., Leanza L., Eskandari N., Gentile S. (2022) *Potassium and Chloride Ion Channels in Cancer: A Novel Paradigm for Cancer Therapeutics*. in *Targets of Cancer Diagnosis and Treatment: Ion Transport in Tumor Biology* (Stock C., Pardo L.A. eds.), Springer International Publishing, Cham. pp 135–155, doi: 10.1007/112_2021_62.
157. Ganapathy V., Thangaraju M., Gopal E., Martin P.M., Itagaki S., Miyauchi S., Prasad P.D. (2008) Sodium-coupled Monocarboxylate Transporters in Normal Tissues and in Cancer, *The AAPS Journal*, **10**, 193–199, doi: 10.1208/s12248-008-9022-y.
158. Ganapathy V., Thangaraju M., Prasad P.D. (2009) Nutrient transporters in cancer: Relevance to Warburg hypothesis and beyond, *Pharmacology & Therapeutics*, **121**, 29–40, doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.09.005.
159. De Milito A., Fais S. (2005) Tumor acidity, chemoresistance and proton pump inhibitors, *Future Oncology*, **1**, 779–786, doi: 10.2217/14796694.1.6.779.
160. De Milito A., Lucia Marino M., Fais S. (2012) A Rationale for the Use of Proton Pump Inhibitors as Antineoplastic Agents, *Current Pharmaceutical Design*, **18**, 1395–1406, doi: 10.2174/138161212799504911.
161. Payen V.L., Mina E., Van Hée V.F., Porporato P.E., Sonveaux P. (2020) Monocarboxylate transporters in cancer, *Molecular Metabolism*, **33**, 48–66, doi: 10.1016/j.molmet.2019.07.006.
162. Nath K., Nelson D.S., Heitjan D.F., Leeper D.B., Zhou R., Glickson J.D. (2015) Lonidamine induces intracellular tumor acidification and ATP depletion in breast, prostate and ovarian cancer xenografts and potentiates response to doxorubicin, *NMR in Biomedicine*, **28**, 281–290, doi: 10.1002/nbm.3240.

163. Guo L., Shestov A.A., Worth A.J., Nath K., Nelson D.S., Leeper D.B., Glickson J.D., Blair I.A. (2016) Inhibition of Mitochondrial Complex II by the Anticancer Agent Lonidamine, *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 42-57, doi: 10.1074/jbc.M115.697516.
164. Nath K., Nelson D.S., Roman J., Putt M.E., Lee S.-C., Leeper D.B., Glickson J.D. (2017) Effect of Lonidamine on Systemic Therapy of DB-1 Human Melanoma Xenografts with Temozolomide, *Anticancer Research*, **37**, 3413–3421, doi: 10.21873/anticancer.11708.
165. Nath K., Roman J., Nelson D.S., Guo L., Lee S.-C., Orlovskiy S., Muriuki K., Heitjan D.F., Pickup S., Leeper D.B., Blair I.A., Putt M.E., Glickson J.D. (2018) Effect of Differences in Metabolic Activity of Melanoma Models on Response to Lonidamine plus Doxorubicin, *Scientific Reports*, **8**, 14654, doi: 10.1038/s41598-018-33019-4.
166. Malavolta M., Mocchegiani E. (2018) *Trace Elements and Minerals in Health and Longevity*, Springer International Publishing, Cham, Switzerland.
167. Gregoriadis G.C., Apostolidis N.S., Romanos A.N., Paradellis T.P. (1983) A comparative study of trace elements in normal and cancerous colorectal tissues, *Cancer*, **52**, 508–519, doi: 10.1002/1097-0142(19830801)52:3<508::AID-CNCR2820520322>3.0.CO;2-8.
168. Drake E.N., 2nd, Sky-Peck H.H. (1989) Discriminant analysis of trace element distribution in normal and malignant human tissues, *Cancer Research*, **49**, 4210–4215.
169. Zaichick V.Y., Tsyb A.F., Vtyurin B.M. (1995) Trace elements and thyroid cancer, *The Analyst*, **120**, 817–821, doi: 10.1039/an9952000817.
170. Zaichick V., Zaichick S. (2018) Associations between age and 50 trace element contents and relationships in intact thyroid of males, *Aging Clinical and Experimental Research*, **30**, 1059–1070, doi: 10.1007/s40520-018-0906-0.
171. Popescu E., Stanescu A.M.A. (2019) Trace elements and cancer, *Modern Medicine*, **26**, 169–175, doi: 10.31689/rmm.2019.26.4.169
172. Bottoni P., Scatena R. (2019) *Mitochondrial Metabolism in Cancer. A Tangled Topic. Which Role for Proteomics?* in *Mitochondria in Health and in Sickness* (Urbani A., Babu M. eds.), Springer Singapore, Singapore. pp 1–16, doi: 10.1007/978-981-13-8367-0_1.
173. Cilliers K., Muller C.J.F., Page B.J. (2020) Trace Element Concentration Changes in Brain Tumors: A Review, *The Anatomical Record*, **303**, 1293–1299, doi: 10.1002/ar.24254.
174. Lossow K., Schwarz M., Kipp A.P. (2021) Are trace element concentrations suitable biomarkers for the diagnosis of cancer?, *Redox Biology*, **42**, 101900, doi: 10.1016/j.redox.2021.101900.
175. Rodríguez-Tomás E., Baiges-Gaya G., Castañé H., Arenas M., Camps J., Joven J. (2021) Trace elements under the spotlight: A powerful nutritional tool in cancer, *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, **68**, 126858, doi: 10.1016/j.jtemb.2021.126858.
176. Gardner D.S., Allen J.C., Goodson D., Harvey D., Sharman A., Skinner H., Szafrank A., Young J.S., Bailey E.H., Devonald M.A.J. (2022) Urinary Trace Elements Are Biomarkers for Early Detection of Acute Kidney Injury, *Kidney International Reports*, **7**, 1524–1538, doi: 10.1016/j.ekir.2022.04.085.
177. Beenken A. (2022) Trace Metaluria as a Biomarker of Acute Kidney Injury, *Kidney International Reports*, 1461–1462, doi: 10.1016/j.ekir.2022.05.028.

178. Fukuda H., Ebara M., Yamada H., Arimoto M., Okabe S., Obu M., Yoshikawa M., Sugiura N., Saisho H. (2004) Trace elements and cancer, *Japan Medical Association Journal*, **47**, 391–395.
179. Wiernsperger N., Rapin J. (2010) Trace elements in glucometabolic disorders: an update, *Diabetology & Metabolic Syndrome*, **2**, 70, doi: 10.1186/1758-5996-2-70.
180. Kurtarkar P., Aggarwal S., Ahmed I., Khadtare S., Digholkar R. (2015) Effect of additives to sodium hypochlorite on pulp tissue dissolution and physico-mechanical effects on root canal dentin: A systematic review, *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*, **4**, 75–85, doi: 10.4103/jdr. jdr_4_20.
181. Samavarchi Tehrani S., Mahmoodzadeh Hosseini H., Yousefi T., Abolghasemi M., Qujeq D., Maniati M., Amani J. (2019) The crosstalk between trace elements with DNA damage response, repair, and oxidative stress in cancer, *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 1080–1105, doi: 10.1002/jcb.27617.
182. Yang Y.-w., Dai C.-m., Chen X.-h., Feng J.-f. (2021) The Relationship between Serum Trace Elements and Oxidative Stress of Patients with Different Types of Cancer, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2021**, 4846951, doi: 10.1155/2021/4846951.
183. Zaichick S., Zaichick V., Nosenko S., Moskvina I. (2012) Mass Fractions of 52 Trace Elements and Zinc/Trace Element Content Ratios in Intact Human Prostates Investigated by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry, *Biological Trace Element Research*, **149**, 171–183, doi: 10.1007/s12011-012-9427-4.
184. Zaichick V., Zaichick S. (2016) Prostatic tissue levels of 43 trace elements in patients with prostate adenocarcinoma, *Cancer and Clinical Oncology*, **5**, 79–94, doi: 10.5539/cco.v5n1p79.
185. Zaichick V., Zaichick S. (2018) Twenty chemical element contents in normal and cancerous thyroid, *International Journal of Hematology and Blood Disorders*, **3**, 1–13.
186. Venturelli S., Leischner C., Helling T., Renner O., Burkard M., Marongiu L. (2022) Minerals and Cancer: Overview of the Possible Diagnostic Value, *Cancers*, **14**, 1256, doi: 10.3390/cancers14051256.
187. Rosner M.H., DeMauro Renaghan A. (2021) Disorders of Divalent Ions (Magnesium, Calcium, and Phosphorous) in Patients With Cancer, *Advances in Chronic Kidney Disease*, **28**, 447–459.e441, doi: 10.1053/j.ackd.2021.09.005.
188. Murakami M., Hirano T. (2008) Intracellular zinc homeostasis and zinc signaling, *Cancer Science*, **99**, 1515–1522, doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00854.x.
189. Schwartz M.K. (1975) Role of Trace Elements in Cancer, *Cancer Research*, **35**, 3481–3487.
190. Tan C., Chen H., Xia C. (2009) Early prediction of lung cancer based on the combination of trace element analysis in urine and an Adaboost algorithm, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **49**, 746–752, doi: 10.1016/j.jpba.2008.12.010.
191. Bornhorst J., Kipp A.P., Haase H., Meyer S., Schwerdtle T. (2018) The crux of inept biomarkers for risks and benefits of trace elements, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **104**, 183–190, doi: 10.1016/j.trac.2017.11.007.
192. Lin C.-N., Wang L.-H., Shen K.-H. (2009) Determining urinary trace elements (Cu, Zn, Pb, As, and Se) in patients with bladder cancer, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **23**, 192–195, doi: 10.1002/jcla.20318.

193. Saikawa H., Nagashima H., Cho K., Chiba R., Sera K., Shigeeda W., Tomoyasu M., Deguchi H., Takahashi F., Saito H., Sugai T., Maemondo M. (2021) Relationship between Trace Element in Tumor and Prognosis in Lung Cancer Patients, *Medicina*, **57**, 209, doi: 10.3390/medicina57030209.
194. Burton C., Ma Y. (2019) Current Trends in Cancer Biomarker Discovery Using Urinary Metabolomics: Achievements and New Challenges, *Current Medicinal Chemistry*, **26**, 5–28, doi: 10.2174/0929867324666170914102236.
195. Orlova M.A., Orlov A.P. (2011) Role of Zinc in an Organism and Its Influence on Processes Leading to Apoptosis, *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*, **1**, 239–305, doi: 10.9734/BJMMR/2011/488.
196. Franklin R.B., Costello L.C. (2009) The important role of the apoptotic effects of zinc in the development of cancers, *Journal of Cellular Biochemistry*, **106**, 750–757, doi: 10.1002/jcb.22049.
197. Story M.J. (2021) Zinc, ω -3 polyunsaturated fatty acids and vitamin D: An essential combination for prevention and treatment of cancers, *Biochimie*, **181**, 100–122, doi: 10.1016/j.biochi.2020.11.019.
198. Zhang Y., Tian Y., Zhang H., Xu B., Chen H. (2021) Potential pathways of zinc deficiency-promoted tumorigenesis, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **133**, 110983, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110983.
199. Lee Y.-H., Tuyet P.-T. (2019) Synthesis and biological evaluation of quercetin–zinc (II) complex for anti-cancer and anti-metastasis of human bladder cancer cells, *In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal*, **55**, 395–404, doi: 10.1007/s11626-019-00363-2.
200. Valenzano M.C., Rybakovsky E., Chen V., Leroy K., Lander J., Richardson E., Yalamanchili S., McShane S., Mathew A., Mayilvaganan B., Connor L., Urbas R., Huntington W., Corcoran A., Trembeth S., McDonnell E., Wong P., Newman G., Mercogliano G., Zitin M., Etemad B., Thornton J., Daum G., Raines J., Kossenkov A., Fong L.Y., Mullin J.M. (2021) Zinc Gluconate Induces Potentially Cancer Chemopreventive Activity in Barrett’s Esophagus: A Phase 1 Pilot Study, *Digestive Diseases and Sciences*, **66**, 1195–1211, doi: 10.1007/s10620-020-06319-x.
201. Racca L., Limongi T., Vighetto V., Dumontel B., Ancona A., Canta M., Canavese G., Garino N., Cauda V. (2020) Zinc Oxide Nanocrystals and High-Energy Shock Waves: A New Synergy for the Treatment of Cancer Cells, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **8**, doi: 10.3389/fbioe.2020.00577.
202. Anjum S., Hashim M., Malik S.A., Khan M., Lorenzo J.M., Abbasi B.H., Hano C. (2021) Recent Advances in Zinc Oxide Nanoparticles (ZnO NPs) for Cancer Diagnosis, Target Drug Delivery, and Treatment, *Cancers*, **13**, 4570, doi: 10.3390/cancers13184570.
203. Hamrayev H., Shameli K., Yusefi M. (2021) Preparation of Zinc Oxide Nanoparticles and its Cancer Treatment Effects: A Review Paper, *Journal of Advanced Research in Micro and Nano Engineering*, **2**, 1–11.
204. Shriwas P., Roberts D., Li Y., Wang L., Qian Y., Bergmeier S., Hines J., Adhichary S., Nielsen C., Chen X. (2021) A small-molecule pan-class I glucose transporter inhibitor reduces cancer cell proliferation in vitro and tumor growth in vivo by targeting glucose-based metabolism, *Cancer & Metabolism*, **9**, 14, doi: 10.1186/s40170-021-00248-7.

205. Kim J.-w., Dang C.V. (2006) Cancer's Molecular Sweet Tooth and the Warburg Effect, *Cancer Research* **66**, 8927–8930, doi: 10.1158/0008-5472.
206. Marín-Hernández A., Gallardo-Pérez J.C., Rodríguez-Enríquez S., Encalada R., Moreno-Sánchez R., Saavedra E. (2011) Modeling cancer glycolysis, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics*, **1807**, 755–767, doi: 10.1016/j.bbabi.2010.11.006.
207. Cairns R.A., Harris I.S., Mak T.W. (2011) Regulation of cancer cell metabolism, *Nature Reviews Cancer*, **11**, 85–95, doi: 10.1038/nrc2981.
208. Porporato P.E., Dadhich R.K., Dhup S., Copetti T., Sonveaux P. (2011) Anticancer targets in the glycolytic metabolism of tumors: a comprehensive review, *Frontiers in Pharmacology*, **2**, Article 49, doi: 10.3389/fphar.2011.00049.
209. Akins S.N., Nielson C.T., Le V.H. (2018) Inhibition of Glycolysis and Glutaminolysis: An Emerging Drug Discovery Approach to Combat Cancer, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **18**, 494–504, doi: 10.2174/1568026618666180523111351.
210. Abdel-Wahab A.F., Mahmoud W., Al-Harizy R.M. (2019) Targeting glucose metabolism to suppress cancer progression: prospective of anti-glycolytic cancer therapy, *Pharmacological Research*, **150**, 104511, doi: 10.1016/j.phrs.2019.104511.
211. Icard P., Loi M., Wu Z., Ginguay A., Lincet H., Robin E., Coquerel A., Berzan D., Fournel L., Alifano M. (2021) Metabolic Strategies for Inhibiting Cancer Development, *Advances in Nutrition*, **12**, 1461–1480, doi: 10.1093/advances/nmaa174.
212. Gyamfi J., Kim J., Choi J. (2022) Cancer as a Metabolic Disorder, *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 1155, doi: 10.3390/ijms23031155.
213. Dadgar T., Ebrahimi N., Gholipour A.R., Akbari M., Khani L., Ahmadi A., Hamblin M.R. (2022) Targeting the metabolism of cancer stem cells by energy disruptor molecules, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **169**, 103545, doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103545.
214. Pelicano H., Martin D.S., Xu R.H., Huang P. (2006) Glycolysis inhibition for anticancer treatment, *Oncogene*, **25**, 4633–4646, doi: 10.1038/sj.onc.1209597.
215. Kroemer G., Pouyssegur J. (2008) Tumor Cell Metabolism: Cancer's Achilles' Heel, *Cancer Cell*, **13**, 472–482, doi: 10.1016/j.ccr.2008.05.005.
216. Akram M. (2013) Mini-review on Glycolysis and Cancer, *Journal of Cancer Education*, **28**, 454–457, doi: 10.1007/s13187-013-0486-9.
217. Sun X., Peng Y., Zhao J., Xie Z., Lei X., Tang G. (2021) Discovery and development of tumor glycolysis rate-limiting enzyme inhibitors, *Bioorganic Chemistry*, **112**, 104891, doi: 10.1016/j.bioorg.2021.104891.
218. Mehdi M., Menon M.K.C., Seyoum N., Bekele M., Tigeneh W., Seifu D. (2018) Blood and Tissue Enzymatic Activities of GDH and LDH, Index of Glutathione, and Oxidative Stress among Breast Cancer Patients Attending Referral Hospitals of Addis Ababa, Ethiopia: Hospital-Based Comparative Cross-Sectional Study, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, 6039453, doi: 10.1155/2018/6039453.
219. Moreno-Sánchez R., Marín-Hernández A., Gallardo-Pérez J.C., Pacheco-Velázquez S.C., Robledo-Cadena D.X., Padilla-Flores J.A., Saavedra E., Rodríguez-Enríquez S. (2020) Physiological Role of Glutamate Dehydrogenase in Cancer Cells, *Frontiers in Oncology*, **10**, doi: 10.3389/fonc.2020.00429.

220. Sharma S., Agnihotri N., Kumar S. (2022) Targeting fuel pocket of cancer cell metabolism: A focus on glutaminolysis, *Biochemical Pharmacology*, **198**, 114943, doi: 10.1016/j.bcp.2022.114943.
221. Vettore L., Westbrook R.L., Tennant D.A. (2020) New aspects of amino acid metabolism in cancer, *British Journal of Cancer*, **122**, 150–156, doi: 10.1038/s41416-019-0620-5.
222. Bedi M., Ray M., Ghosh A. (2022) Active mitochondrial respiration in cancer: a target for the drug, *Molecular and Cellular Biochemistry*, **477**, 345–361, doi: 10.1007/s11010-021-04281-4.
223. Turke A., Song Y., Costa C., Cook R., Arteaga C., Asara J. (2012) Dichloroacetate reverses the Warburg effect, inhibiting growth and sensitizing breast cancer cells towards apoptosis, *Cancer Research*, **72**, 3228–3228, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3747.
224. Tataranni T., Piccoli C. (2019) Dichloroacetate (DCA) and Cancer: An Overview towards Clinical Applications, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, 8201079, doi: 10.1155/2019/8201079.
225. Ishiguro T., Ishiguro R.H., Ishiguro M., Toki A., Terunuma H. (2022) Synergistic Anti-tumor Effect of Dichloroacetate and Ivermectin, *Cureus*, **14**, e21884, doi: 10.7759/cureus.21884.
226. Menchikov L.G., Dzhafarov M.K., Zavarzin I.V. (2022) Recent advances in avermectins chemistry, *Russian Chemical Reviews*, **91**, RCR5051, doi: 10.1070/RCR5051.
227. Awais M., Aizaz A., Nazneen A., Bhatti Q.u.A., Akhtar M., Wadood A., Atiq Ur Rehman M. (2022) A Review on the Recent Advancements on Therapeutic Effects of Ions in the Physiological Environments, *Prosthesis*, **4**, 263–316, doi: 10.3390/prosthesis4020026.
228. Cho J.M., Chae J., Jeong S.R., Moon M.J., Shin D.Y., Lee J.H. (2020) Immune activation of Bio-Germanium in a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial with 130 human subjects: Therapeutic opportunities from new insights, *PLOS ONE*, **15**, e0240358, doi: 10.1371/journal.pone.0240358.
229. Лукевиц Э.Я., Гар Т.К., Игнатович Л.М., Миронов В.Ф. (1990) *Биологическая активность соединений германия*, Зинатне, Рига, 191 с.
230. Kamil Z.H., Ewadh M.J. (2016) Determination of serum trace elements and haematological parameters in lymphoma patients receiving chemotherapy, *Journal of Babylon University/Pure and Applied Sciences*, **24**.
231. Cheng X., Zhou Y.-C., Zhou B., Huang Y.-C., Wang G.-Z., Zhou G.-B. (2019) Systematic analysis of concentrations of 52 elements in tumor and counterpart normal tissues of patients with non-small cell lung cancer, *Cancer Medicine*, **8**, 7720–7727, doi: 10.1002/cam4.2629.
232. Chen X.-C., Zhu Y.-G., Zhu L.-A., Huang C., Chen Y., Chen L.-M., Fang F., Zhou Y.-C., Zhao C.-H. (2003) Ginsenoside Rg1 attenuates dopamine-induced apoptosis in PC12 cells by suppressing oxidative stress, *European Journal of Pharmacology*, **473**, 1–7, doi: 10.1016/S0014-2999(03)01945-9.
233. Ahuja A., Kim J.H., Kim J.-H., Yi Y.-S., Cho J.Y. (2018) Functional role of ginseng-derived compounds in cancer, *Journal of Ginseng Research*, **42**, 248–254, doi: 10.1016/j.jgr.2017.04.009.
234. Najafi T.F., Bahri N., Tohidinik H.R., Feyz S., Bloki F., Savarkar S., Jahanfar S. (2021) Treatment of cancer-related fatigue with ginseng: A systematic review and

- meta-analysis, *Journal of Herbal Medicine*, **28**, 100440, doi: 10.1016/j.hermed.2021.100440.
235. Sadeghian M., Rahmani S., Zende-
del M., Hosseini S.A., Zare Javid
A. (2021) Ginseng and Cancer-
Related Fatigue: A Systematic Re-
view of Clinical Trials, *Nutrition
and Cancer*, **73**, 1270–1281, doi:
10.1080/01635581.2020.1795691.
236. Hong H., Baatar D., Hwang S.G.
(2021) Anticancer Activities of Gin-
senosides, the Main Active Com-
ponents of Ginseng, *Evidence-
Based Complementary and Alterna-
tive Medicine*, **2021**, 8858006, doi:
10.1155/2021/8858006.
237. Unakar N.J., Tsui J., Johnson M.
(1997) Effect of pretreatment of
germanium-132 on Na(+)-K(+)-
ATPase and galactose cataracts.,
Curr Eye Research, **16**, 832–837,
doi: 10.1076/ceyr.16.8.832.8980.
238. Ward S.G., Taylor R.C. (1988) *Anti-
tumor Activity of the Main-Group
Metallic Elements: Aluminum, Gal-
lium, Indium, Thallium, Germanium,
Antimony, and Bismuth*. in *Metal-
Based Antitumor Drugs* (Gielen M.
ed.), Freund Publ. House Ltd., Tel
Aviv, Israel. pp 1–54.
239. Menchikov L.G., Ignatenko M.A.
(2012) Biological Activity of Or-
ganogermanium Compounds (A
Review), *Pharmaceutical Chemis-
try Journal*, 635–638, doi: 10.1007/
s11094-013-0860-2.
240. Asai K. (1980) *The Miracle Cure:
Organic Germanium*, Japan publi-
cations, New York.
241. Mainwaring M.G., Poor C., Zander
D.S., Harman E. (2000) Complete
remission of pulmonary spindle
cell carcinoma after treatment
with oral germanium sesquioxide,
Chest, **117**, 591–593, doi: 10.1378/
chest.117.2.591.
242. Chase T.A., Cupp M.J., Tracy T.S.
(2003) *Germanium*. in *Dietary
Supplements: Toxicology and Cli-
nical Pharmacology* (Cupp M.J.,
Tracy T.S. eds.), Humana Press,
Totowa, NJ. pp 197–207, doi:
10.1007/978-1-59259-303-3_12.
243. Nakamura T., Shimada Y., Takeda
T., Sato K., Akiba M., Fukaya H.
(2015) Organogermanium com-
pound, Ge-132, forms complexes
with adrenaline, ATP and other
physiological cis-diol compounds,
Future Medicinal Chemistry, **7**,
1233–1246, doi: 10.4155/fmc.15.62.
244. Kim E., Hwang S.-U., Yoon J.D.,
Jeung E.-B., Lee E., Kim D.Y.,
Hyun S.-H. (2017) Carboxyethy-
lgermanium sesquioxide (Ge-132)
treatment during in vitro culture
protects fertilized porcine embryos
against oxidative stress induced
apoptosis, *Journal of Reproduction
and Development*, **63**, 581–590, doi:
10.1262/jrd.2017-020.
245. Wada T., Hanyu T., Nozaki K.,
Kataoka K., Kawatani T., Asahi T.,
Sawamura N. (2018) Antioxidant
Activity of Ge-132, a Synthetic
Organic Germanium, on Cultured
Mammalian Cells, *Biological and
Pharmaceutical Bulletin*, **41**, 749–
753, doi: 10.1248/bpb.b17-00949.
246. Gerber G.B., Leonard A. (1997)
Mutagenicity, carcinogenicity and
teratogenicity of germanium com-
pounds, *Mutation Research, Re-
views in Mutation Research*, **387**,
141–146, doi: 10.1016/S1383-
5742(97)00034-3.
247. Kaplan B.J., Parish W.W., Andrus
G.M., Simpson J.S.A., Field C.J.
(2004) Germane Facts About Ger-
manium Sesquioxide: I. Chemistry
and Anticancer Properties, *The Jour-
nal of Alternative and Complemen-
tary Medicine*, **10**, 337–344, doi:
10.1089/107555304323062329.
248. Kaplan B.J., Andrus G.M., Parish
W.W. (2004) Germane Facts About
Germanium Sesquioxide: II. Sci-
entific Error and Misrepresen-
tation, *The Journal of Alterna-
tive and Complementary
Medicine*, **10**, 345–348, doi:
10.1089/107555304323062338.

249. Killilea D.W., Killilea A.N. (2022) Mineral requirements for mitochondrial function: A connection to redox balance and cellular differentiation, *Free Radical Biology and Medicine*, **182**, 182–191, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.022.
250. Shestov A.A., Liu X., Ser Z., Cluntun A.A., Hung Y.P., Huang L., Kim D., Le A., Yellen G., Albeck J.G., Locasale J.W. (2014) Quantitative determinants of aerobic glycolysis identify flux through the enzyme GAPDH as a limiting step, *eLife*, **3**, e03342, doi: 10.7554/eLife.03342.
251. Shestov A.A., Lee S.-C., Nath K., Guo L., Nelson D.S., Roman J.C., Leeper D.B., Wasik M.A., Blair I.A., Glickson J.D. (2016) 13C MRS and LC–MS Flux Analysis of Tumor Intermediary Metabolism, *Frontiers in Oncology*, **6**, Article 135, doi: 10.3389/fonc.2016.00135.
252. Shestov A.A., Mancuso A., Lee S.-C., Guo L., Nelson D.S., Roman J.C., Henry P.-G., Leeper D.B., Blair I.A., Glickson J.D. (2016) Bonded Cumomer Analysis of Human Melanoma Metabolism Monitored by 13C NMR Spectroscopy of Perfused Tumor Cells, *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 5157–5171, doi: 10.1074/jbc.M115.701862.
253. Shestov A.A., Nath K., Nelson D.S., Wasik M.A., Glickson J.D. (2022) Bonded cumomer analysis of tumor metabolism based on 13C magnetic resonance spectroscopy, *NMR in Biomedicine*, e4716, doi: 10.1002/nbm.4716.
254. Zhou Y., Guo Y., Tam K.Y. (2022) Targeting glucose metabolism to develop anticancer treatments and therapeutic patents, *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, **32**, 441–453, doi: 10.1080/13543776.2022.2027912.
255. Kubik J., Humeniuk E., Adamczuk G., Madej-Czerwonka B., Korga-Plewko A. (2022) Targeting Energy Metabolism in Cancer Treatment, *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, 5572, doi: 10.3390/ijms23105572.
256. Warburg O. (1969) *Otto Warburg On The Prime Cause & Prevention of Cancer: Respiration of Oxygen in Normal Body Cells vs. Fermentation of Sugar in Cancer Cells (The Second Revised Edition)*, Konrad Triltsch, Würzburg.