Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 5, Issue 5, 2026 Traditional Medicine

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ PH В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ибрагим Рахманович Аскаров
Андижанский государственный университет профессор кафедры химии, доктор химических наук, Заслуженный изобретатель Узбекистана, председатель Академии ТАБОБАТ Узбекистана
https://orcid.org/0000-0003-1625-0330
Обиджон Шахабидинович Абдуллоев
Андижанский государственный университет Заведующий кафедрой химии природных соединений и пищевых продуктов, доктор химических наук, профессор, член Академии Табобат Узбекистана
https://orcid.org/0000-0003-2289-1273
Барно Ибрагимовна Холмирзаева
«Олтин водий табиати» Специалист
https://orcid.org/0009-0002-9888-4491

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol5.iss5.2026.760

Ключевые слова: гомеостаз pH; внеклеточный ацидоз; электрохимический сенсор; оптический сенсор; ^{31}P-MPC; acidoCEST-MPT; гиперполяризованная MPT; микроокружение опухоли; диагностика рака; pH-чувствительный носитель лекарств.

Аннотация

Цель. Оценить технологии измерения pH в органах и тканях, связь локальных и системных кислотно-основных изменений с заболеваниями и степень их внедрения в диагностику и лечение рака.

Методы. Проведен нарративный синтез с целевым поиском литературы, преимущественно за 2016–2026 годы, включением фундаментальных работ, проверкой библиографических данных по DOI и извлечением сведений из первичных публикаций. Основной корпус, проверенный по 1 ноября 2026 года, включал 163 уникальные статьи. Использованы записи Europe PMC, связанные с PubMed, Crossref, сайты издательств и электронные научные ресурсы; Consensus применялся для дополнительного поиска и уточнения соответствующих разделов источников. Внутриклеточный, внеклеточный, органеллярный, просветный pH и pH биологических жидкостей рассматривались раздельно. К общему обзору добавлен ограниченный систематический модуль по количественной оценке внеклеточного pH опухолей методом экзогенной CEST-MPT в исследованиях человека, опубликованных с 1 января 2016 по 3 ноября 2026 года.

Результаты. Соответствующие разделы полного текста проверены для 90 основных источников; для остальных указаны ограничения доступа аннотацией, отдельными фрагментами или препринтом. Электрохимические и оптические сенсоры позволяют проводить непрерывные локальные измерения, а ^{31}P-MPC и CEST дают пространственную информацию; их показатели не взаимозаменяемы. Опухолевый ацидоз связан с метаболическими, иммунными и мембранными процессами. Клинические диагностические исследования ограничены небольшими выборками, неоднородным распределением зонда и недостатком независимых референсных измерений. Большинство pH-направленных противоопухолевых подходов находятся на доклинической стадии или в ранних клинических испытаниях. Коррекция кислотно-основных показателей может улучшать отдельные исходы, однако преимущество по выживаемости подтверждено непоследовательно. В систематическом модуле рассмотрены 83 уникальные записи и включены два клинических отчета. Они показали техническую осуществимость картирования pH_e и перспективность диагностического биомаркера, но данных для оценки чувствительности и специфичности на уровне пациента недостаточно.

Заключение. Клиническое значение pH зависит от исследуемого компартмента, пространственно-временной изменчивости и калибровки измерения. Приоритетны мониторинг

определенного компартмента, многоцентровая диагностическая валидация с независимым референсом и испытания, связывающие изменение биомаркера с клинически значимыми исходами.

Как цитировать

Аскаров, И. Р., Абдуллаев, О. Ш., & Холмирзаева, Б. И. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ pH В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ. *Журнал химии товаров и народной медицины*, *5*(5). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol5.iss5.2026.760

1 Введение

Активность протонов влияет на ферментативные реакции, мембранный транспорт и передачу белковых сигналов. Клиническая оценка кислотно-основного состояния обычно опирается на показатели крови, которые могут отличаться от условий в интерстициальной жидкости, цитозоле и микродоменах органелл. Хорошо изученный пример в онкологии — внеклеточное закисление при относительно щелочном внутриклеточном pH [1, 2, 3]. Пространственно-временные измерения локального pH позволяют наблюдать метаболические процессы; специфичность сигнала для заболевания требует отдельного подтверждения.

За последнее десятилетие развивались миниатюризация и стабилизация протончувствительных электродов и оптических материалов [4, 5, 6], pH-чувствительная визуализация посредством CEST, ^{31}P-спектроскопии и гиперполяризованных субстратов [7, 8, 9, 10], а также применение опухолевого ацидоза для активации зондов, управления высвобождением препаратов и терапевтического воздействия [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Аналитическая чувствительность в фантомах, биологический ответ у животных и клиническая польза у пациентов представляют последовательные уровни доказательств.

Сопоставление работ затрудняют различия измеряемых компартментов и критериев валидации. Опухолевый pH_e, оцененный с экзогенным CEST-агентом, отличается от эндогенного амин-CEST-сигнала и pH_i-чувствительной ^{31}P-MPC [10, 19]. Учет вокселей, срезов или клеток как независимых пациентов завышает точность оценки [8, 18, 20]. В лечебных исследованиях изменение pH или HCO_3^- не всегда сопровождается улучшением контроля опухоли, физической функции или смертности [21, 22, 23, 24].

Цель обзора — сопоставить аналитические свойства методов измерения pH, объяснить органоспецифические патологические изменения в их биологическом контексте и оценить клиническую зрелость онкологических приложений. Основные вопросы касаются измеряемого компартмента, калибровки и референсного метода, воспроизводимости в независимых когортах и влияния pH-направленного вмешательства на клинические исходы.

2 Методы поиска и синтеза литературы

Основной период поиска охватывал 1 января 2016 — 1 ноября 2026 года; более ранние фундаментальные работы включались отдельно. Тридцать два целевых запроса Europe PMC дали 857 записей; после удаления 52 точных дубликатов осталось 805 уникальных кандидатов. Отобраны 163 журнальные статьи по методам, органам и онкологии. Из них 78 опубликованы в 2024–2026 годах, пять — до 2016 года. Для этого широкого корпуса получены не все страницы поисковой выдачи, поэтому общий обзор сохранен как нарративный. Дополнительно введен ограниченный систематический модуль с отдельно документированными поиском и критериями отбора; он не превращает весь корпус из 163 источников в систематический обзор.

В поисковых блоках с помощью булевых операторов объединялись “hydrogen-ion concentration/pH”, “intracellular/extracellular”, названия органов и заболеваний, “sensor”, “fluorescence”, “magnetic resonance spectroscopy”, “CEST”, “hyperpolarized”, “tumor microenvironment”, “diagnosis” и “therapy”. Рассматривались связанные с PubMed записи Europe PMC и аннотации. DOI, название, авторы и журнал сверялись с Crossref. Прямой поиск в Scopus и Web of Science не проводился.

Включались оригинальные исследования, измерявшие pH в органе или компартменте, проверявшие pH-чувствительный сигнал, изучавшие pH-зависимый механизм заболевания либо соответствующее вмешательство. Методические статьи, клинические консенсусы, обзоры и метаанализы использованы для контекста. Нерелевантные работы, точные дубликаты и материалы с неподтвержденной библиографической идентичностью не использовались как доказательства. Клеточные, животные, клинические, in silico исследования и вторичные синтезы разграничивались.

Первоначально соответствующие разделы полного текста проверены для 29 источников. Для остальных 134 DOI проведен поиск на сайтах издательств, в электронных репозиториях, XML Europe PMC, метаданных Crossref и по адресам OpenAlex. Получены 59 полных копий и проверены разделы еще одной полнотекстовой веб-страницы. Окончательные полные тексты 73 источников не получены; еще для одного найден только препринт. В систематическом модуле дополнительно проверены клинические методы и результаты [32]. Итоговый статус доступа к 163 основным источникам: соответствующие полнотекстовые разделы — 90, аннотации — 69, аннотации с отдельными фрагментами — три, аннотация с препринтом — один. Получение полной копии не означает изучения всех дополнительных материалов.

Consensus использовался для расширенного вспомогательного поиска с передачей корпуса и исследовательской задачи. Его синтез и фрагменты сохранены отдельно. Синтез со 100 источниками не учитывался как завершенная проверка 134 DOI или как 100 новых независимых исследований. Отдельные фрагменты методов и результатов без доступа к первичному полному тексту не маркировались как полнотекстовое чтение. В библиографии F обозначает соответствующие разделы полного текста, C — аннотацию и отдельные фрагменты, A — аннотацию, A/P — аннотацию и препринт, полная эквивалентность которого окончательной публикации не установлена. Это обозначения доступа, а не качества исследования.

Результаты сопоставлялись по компартменту, технологии, диапазону калибровки, независимой единице выборки, контролю и исходу. Для оригинальных результатов предпочтение отдавалось первичным статьям; метаанализы и повторные подгрупповые анализы связывались с исходными когортами. Формальная оценка широкого корпуса по RoB 2 и SYRCLE не проводилась. Для диагностического модуля проверена применимость QUADAS-3 и составлен адаптированный профиль доказательств по доменам GRADE для различий биомаркера. Два независимых специалиста не выполняли раздельный отбор. Ассоциации отделялись от причинности, статистическая значимость — от клинической. Новый метаанализ не проводился из-за недостатка независимых клинических оценок, пригодных для объединения, а не из-за отсутствия индивидуальных данных пациентов.

Сокращения. МРТ — магнитно-резонансная томография; МРС — магнитно-резонансная спектроскопия; МРСИ — магнитно-резонансная спектроскопическая визуализация; CEST — перенос насыщения при химическом обмене; APT — перенос амидных протонов; RMSE — корень из средней квадратичной ошибки; MAE — средняя абсолютная ошибка; ROI — область интереса; HCM — гипертрофическая кардиомиопатия; DFU — диабетическая язва стопы; HNSCC — плоскоклеточный рак головы и шеи; RRT — заместительная почечная терапия; IPD — индивидуальные данные участников; eGFR — расчетная скорость клубочковой фильтрации; AUC — площадь под ROC-кривой; ASL — жидкость на поверхности дыхательных путей.

2.1 Вопрос и критерии систематического модуля

Исследовательский вопрос: какие доказательства дает количественное картирование внеклеточного pH солидных опухолей у взрослых методом CEST-МРТ с экзогенным йодсодержащим агентом для различения злокачественных и доброкачественных очагов? Основной исход — диагностическая точность на уровне пациента относительно независимого референсного диагноза. Дополнительные исходы — межгрупповая разница pH_e, техническая осуществимость и неинтерпретируемые измерения. Гистология или обоснованный клинический референс могут подтвердить заболевание, но сами по себе не подтверждают аналитическую правильность pH.

Оригинальный клинический отчет должен был содержать численную оценку pH_e солидной опухоли у живого человека либо результат попытки такого измерения. Отсутствие контроля не служило причиной исключения из синтеза технической осуществимости. Исключались данные только животных, клеток или фантомов, неонкологические исследования, обзоры и методические главы, протоколы без результатов и эндогенные APT/амин-CEST-показатели без перевода в абсолютный pH_e. Поэтому модуль не охватывает все клинические доказательства по ^{31}P-MPC, deepCEST и pH-активируемой хирургической флуоресценции; они сохранены в общем обзоре.

2.2 Поиск и порядок оценки

Поиск выполнен 3 ноября 2026 года по полям названия и аннотации индекса Europe PMC, включая связанные с PubMed записи. PubMed не учитывался как отдельная вторая база. Первый запрос включал acidoCEST и йодсодержащие CEST-агенты, второй — extracellular pH/tumor acidity/acidosis, CEST и patient/clinical/human. Период публикаций: 2016-01-01–2026-11-03, без языкового фильтра. Получены все записи обоих запросов; дубликаты удалены по DOI, а при его отсутствии — по источнику и идентификатору. Полные запросы, численность и причины отбора приведены в электронном приложении. Для прозрачного описания потока отбора использованы принципы PRISMA 2020 [164].

Отбор и извлечение данных выполнены с помощью ChatGPT и не представлены как работа или согласование двух независимых экспертов. Протокол заранее не регистрировался. Извлекались число участников, тип опухоли, агент, напряженность поля, диапазон калибровки, референс, независимая единица анализа, неудачные измерения и сведения для оценки точности. Пациенты, очаги и воксели учитывались раздельно. Причины исключения после проверки соответствующих полнотекстовых разделов приведены в электронном приложении.

QUADAS-3 v1.2 требует численной оценки диагностической точности как единицы анализа [165]. Сначала проверялось наличие подходящей чувствительности, специфичности или другой оценки точности. При ее отсутствии формальное итоговое суждение QUADAS-3 не выносилось; отдельно представлен методологический аудит по четырем доменам. RoB 2 и SYRCLE не соответствуют выбранному клиническому наблюдательному вопросу. Пять доменов GRADE адаптированы к межгрупповым различиям биомаркера [166]; профиль не является формальной оценкой GRADE диагностической точности.

3 Гомеостаз pH и биологические компартменты

pH — логарифмическая мера активности протонов, не имеющая единицы концентрации. Локальные условия определяются буферами, системой CO_2/HCO_3^-, метаболизмом и мембранным транспортом протонов и бикарбоната. NHE1, монокарбоксилатные переносчики, карбоангидразы и другие системы поддерживают pH и влияют на сигнализацию и метаболическую адаптацию [1, 2, 3]. Единственное значение «pH органа» поэтому недостаточно определяет большинство биологических и клинических задач.

pH крови, внутриклеточный pH (pH_i), внеклеточный pH (pH_e), pH органелл и просветных жидкостей — разные величины. pH мочи не равен pH почечной паренхимы, pH конденсата выдыхаемого воздуха — pH бронхиальной ASL, а внутрижелудочный pH — pH клеток слизистой [25, 26, 27, 28]. Использование биожидкости или изолированного образца как прямого показателя тканевого pH требует валидации в соответствующем компартменте и условиях измерения.

Повышенный pH_i глиомы совместим с пониженным pH_e других опухолей. Выведение протонов помогает сохранять относительно щелочной цитозоль и способствует их внеклеточному накоплению [1, 3, 10]. Изменения pH аппарата Гольджи и лизосом имеют отдельное биологическое значение [11, 29]. Терапевтическая цель должна определять клетку, компартмент, время и величину изменения. Рисунок 5B работы о CLC3 заменен в исправлении; авторы сообщили о сохранении общего вывода (DOI исправления: 10.1038/s41420-026-03008-y).

Буферная емкость и транспорт протонов должны рассматриваться раздельно. Одинаковый протонный поток вызывает разные сдвиги pH при различном составе буферов; измеренный pH

непосредственно не показывает скорость образования кислоты. Диффузия CO_2, превращение в HCO_3^-, кровоток и снабжение кислородом влияют на удаление кислотной нагрузки. Стабильные показатели крови не подтверждают стабильность тканевых микродоменов [1, 2, 3].

Представление pH только как следствия метаболизма упускает его сигнальную роль. В структурно-функциональных исследованиях Gαi молекулярными и мутационными методами выявлены pH-зависимые состояния [30]. Это подтверждает влияние цитозольной активности протонов на функцию белка, но опыты с изолированным белком или клетками не устанавливают диагностический порог для органа. Оценка гомеостаза должна учитывать pH-чувствительные молекулярные мишени наряду с ионным транспортом.

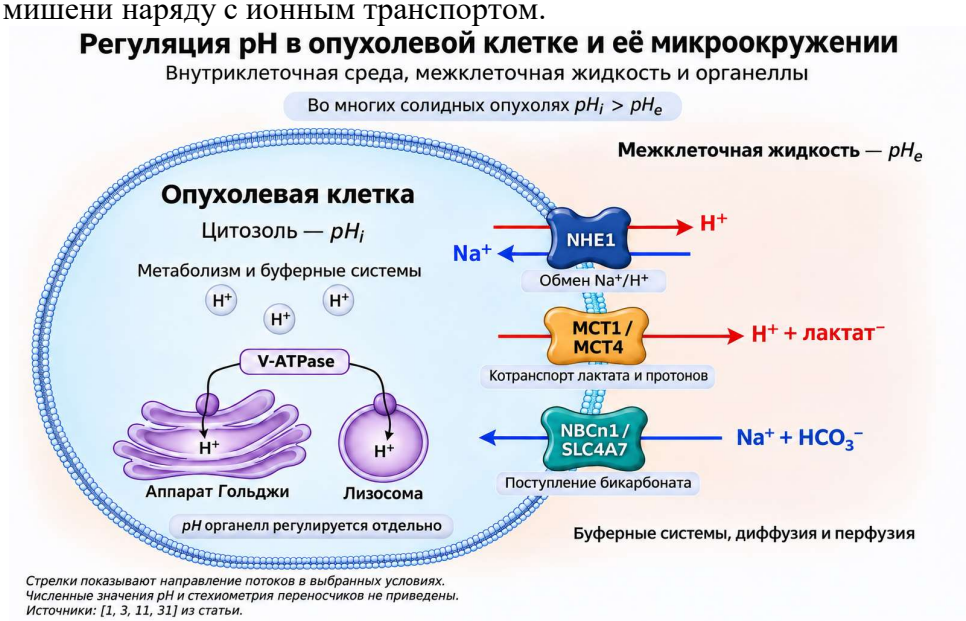


Рисунок 1. Компартменты pH опухолевой клетки и ее микроокружения. Транспорт протонов и лактата, а также поступление бикарбоната участвуют в формировании градиента между цитозолем и внеклеточной средой. pH органелл регулируется отдельно. Схема составлена по [1, 3, 11, 31]; стрелки упрощенно показывают направления потоков в выбранных условиях.

Таблица 1. Результаты измерения pH и ограничения прямого сравнения

Образец и условия	Измеренное значение	Интерпретация и ограничения
Глиома человека, 12 пациентов; 7 T ^{31}P-МРСИ; pH_i [10]	Вся опухоль 7.057 ± 0.024; нормально выглядящее белое вещество 7.006 ± 0.012; $p < 0.001$	Разница средних 0.051 — арифметическое описание, а не новая оценка эффекта или индивидуальный порог.
Опухоли печени человека; двухмощностный CEST с йоверсолом; pH_e [7]	15 карцином: 6.66 ± 0.19; 5 гемангиом: 7.34 ± 0.09; среднее ± SD	Малые диагностически разные группы. Среднее доброкачественной группы выше калибровки 6.0–7.2.
Клинический acidoCEST-пилот, два пациента [32]	pH_e опухоли яичника 6.58; в опухоли молочной железы недостаточно агента	Один успешный случай картирования не определяет референсный интервал или чувствительность.
Почка крысы, n = 5; иопамидол-CEST [25]	Кора 7.0 ± 0.1; мозговое вещество 6.8 ± 0.1; чашечка 6.5 ± 0.2	Внутриорганный градиент. Области распределения агента не определяют нормальный цитозольный pH человека.
Обструкция мочеточника мыши; DCE-CEST [33]	Контралатеральная почка 6.67 ± 0.08; обструктивная 6.79 ± 0.11	Изменены локальное выведение и перфузия; системную ацидемию вывести нельзя.

Образец и условия	Измеренное значение	Интерпретация и ограничения
Инфицированная рана свиньи, день 13 [34]	Отрицательное давление: 7.23 ± 0.19; марля: 7.77 ± 0.23	Результат поверхности раны животного, а не лечебный порог диабетической язвы человека.

Примечание. SD указано только при подтверждении источником; в остальных случаях сохранена исходная форма ±. Таблица не является нормативным атласом. Значения разных компартментов и методов не усреднялись.

4 Технологии измерения pH и интерпретация результатов

Чувствительность к pH, соответствие абсолютному значению, повторяемость и пространственное разрешение — разные характеристики. Для оптоволоконного сенсора в лаборатории указаны разрешение 0.0013 pH, дрейф 0.003 pH за 22 часа и ответ менее двух минут [5]. Это не подтверждает такую же абсолютную точность в живой ткани: необходимо проверять контакт, белковое обрастание, температуру и дрейф калибровки. Работа биорезорбируемого сенсора свыше 100 часов у мышей также не валидирует длительную имплантацию человеку [4].

Экзогенный acidoCEST оценивает pH_e по обменивающимся протонам контрастного агента. Ратиометрические подходы и подгонка уравнений Блоха уменьшают влияние концентрации, однако сохраняется зависимость от достаточности сигнала, температуры, B_0/B_1, перфузии и модели [7, 32, 35, 36]. Невозможность расчета вокселя при недостаточной доставке агента может быть неслучайной потерей: из карты могут выпадать плохо перфузируемые, но биологически значимые области.

Эндогенный APT/амин-CEST-сигнал зависит от содержания белка и других компонентов обмена наряду с pH. Несоответствие эндогенной скорости обмена и экзогенного acidoCEST pH_e [19], а также чувствительность $R_1\rho$ к плотности макромолекул [37] ограничивают отождествление CEST-сигнала с абсолютным pH. Эти тесты могут отражать разные биологические величины.

При правильном разделении фосфатных компонентов ^{31}P-MPCИ преимущественно оценивает pH_i по химическому сдвигу. В работе о глиоме объем вокселя составлял 5.7 mL [10], что может смешивать небольшие метаболические области. В сердце сигнал 2,3-дифосфоглицерата крови осложняет выделение фосфатного пика [38]. Спектроскопия служит важным физическим референсом, но не является безошибочной во всех условиях.

В DeepCEST из 15 пациентов 11 использованы для обучения и четыре — для теста; RMSE опухолевой области составляла около 0.04 pH [8]. При сравнении карт с пониженным пространственным разрешением на рисунке 3 источника получены RMSE 0.036, $r = 0.45$ и $R^2 = 0.20$. Это другой анализ, чем этап разработки с $r = 0.71$ и $R^2 = 0.51$. Низкая RMSE сама по себе не доказывает сохранения биологических различий. Оценки небольших структур требуют независимой проверки, поскольку модель обучалась по менее пространственно разрешенному ^{31}P-референсу.

В методической работе 2025 года по подгонке Блоха изучены 120 фантомов и пять мышей с опухолями 4T1. Аннотация указывает зависимость результата от амплитуды насыщения B_1 3 μT, длительности не менее одной секунды, иопамидола ≥15 mM и температуры 37.0 ± 1.5 °C [36]. Эти условия определяют область применимости и не переносятся автоматически на другой зонд, температуру или поле. В работе 2026 года с йобитридолом у 11 крыс также обсуждалась необходимость учитывать помехи переноса намагниченности при переносе калибровки из PBS-фантома в живую ткань [39].

Полученные из 200 фантомов 36 000 спектров полезны для машинного обучения, но не представляют 36 000 независимых биологических образцов [40]. Фантомы, животные и пациенты различаются по температуре, белкам, перфузии и движению. Регрессионную ошибку в фантоме, согласие с референсом у животных и клиническую дискриминацию следует оценивать отдельно [8, 35, 40]. Подавление шума улучшает сигнал [41], однако возможность сглаживания небольших кислых участков необходимо проверять независимым референсом. Это методологическая возможность, а не установленная ошибка алгоритма.

Различные оценки pH для наноразмерного CEST-полимера, мономерного зонда и иопамидола показывают влияние архитектуры зонда на калибровку и силу сигнала [42]. Совместное наблюдение ферментативной активности и pH одним агентом полезно, но требует разделения их вкладов [43, 44]. Независимое измерение по другому физическому принципу, например определение ферментативной активности методом LC–MS, укрепляет интерпретацию при нескольких биологических причинах одного сигнала [43].

Путь введения определяет биологический охват. В ортотопической модели рака поджелудочной железы внутрибрюшинно введенный иопамидол достигал опухоли позже внутривенного; сравнение pH дало $p = 0.16$ [45]. Отсутствие статистической значимости не доказывает эквивалентность без заранее установленной границы. Многосрезовый CEST расширил наблюдение градиентов центра и края опухоли и почки [46], сохранив необходимость достаточной доставки агента и корректной калибровки каждого вокселя.

Оптические подходы включают SypHerRed на основе времени жизни флуоресценции, мембраносвязанный pHLuc и ратиометрические хемилюминесцентные зонды [47, 48, 49]. Генетические репортеры позволяют наблюдать клетки и их поверхность в опухолевых моделях, но отличаются от готового диагностического агента для пациента. Фермент-активируемый DNA-наносенсор предназначен для локализации ишемического повреждения [50]; сама активация не подтверждает специфичность к pH, поскольку влияют доставка и количество фермента. Фотоакустические/NIR-II-зонды [51] и EPR-профилирование [52] расширяют глубину и сведения о микросреде, но рассмотренный корпус не позволяет установить универсальную точность у человека.

В гиперполяризованной визуализации принципиален вводимый предшественник. Внеклеточное распределение бикарбоната отличается от внутриклеточного образования HCO_3^-/CO_2 из пирувата [53, 54, 55]. Подход с транспортом и метаболизмом этилового эфира аланина направлен на разделение компартментов [56]. Учет двунаправленного химического обмена в импульсной последовательности улучшает сигнал [57], но до достижения равновесия интерпретация отношения как pH ограничена. Работа о клинически переносимом ^{13}C-бикарбонате выполнена у животных на клиническом сканере 3 T [58], что не означает валидацию у пациентов.

Таблица 2. Аналитические свойства технологий и возможности клинического применения

Метод и физический принцип	**Преимущество и проверенный пример**	**Ограничение и потребность в валидации**
Электрохимический электрод: протонзависимый потенциал	Непрерывное измерение в месте контакта; миниатюризация для глубокой ткани [6]	Инвазивное введение, дрейф и биообрастание. Сенсор пота или раны не картирует глубокий орган [59].
Оптическая интенсивность, отношение или время жизни флуоресценции	Локальное/клеточное наблюдение; разрешение оптоволокна 0.0013 pH в лаборатории [4, 5, 47]	Рассеяние, фотостабильность, локализация зонда и ограниченный доступ к глубоким органам.
^{31}P-MPC/MPCИ: химический сдвиг фосфата	Эндогенный метаболический референс; глиома и сердце человека [10, 38]	Низкий сигнал, частичный объем, смешение Pi; воксель глиомы 5.7 mL.
Экзогенный CEST, включая acidoCEST: обмен и ратиометрический или модельный анализ	Карта pH_e; опухоли печени человека и клинический пилот [7, 32]	Доставка, концентрация, поле, температура; протокол-специфическая калибровка.

Метод и физический принцип	Преимущество и проверенный пример	Ограничение и потребность в валидации
Эндогенный CEST или $R_{1\rho}$: обмен-чувствительный сигнал	Метаболическое наблюдение без экзогенного контраста [60, 61, 62]	Трудно разделить pH и макромолекулы; не равен абсолютному pH [19, 37].
Гиперполяризация ^{13}C: отношение HCO_3^-/CO_2 или сдвиг зонда	Быстрая визуализация; Z-OMPD T_1 ≈2 min при 1 T; до 1.9 ppm/pH [9, 55]	Короткое окно сигнала, равновесие, компартмент, производство и безопасность [58, 63].
PET, EPR и фотоакустические зонды	Глубокий сигнал или профиль микросреды; доклинические работы 2024–2026 [51, 52, 64]	Зависимость от кинетики зонда; нужны отдельные клинические доказательства абсолютной точности pH.
CEST с машинным обучением	Тестовая MAE 0.054 pH в работе с 38 мышами; тест DeepCEST человека n = 4 [8, 35]	Ошибка референса передается модели; воксели не равны независимым пациентам. Нужен внешний центр.

Примечание. Единое значение точности или пространственного разрешения не приводится из-за различий полей, зондов, протоколов и образцов. ppm/pH характеризует чувствительность сигнала, а не ошибку pH. Мониторинг крови или просветной жидкости и визуализация глубоких тканей также различаются по инвазивности.

5 Сопоставление по органам и заболеваниям

5.1 Почечная экскреция кислоты и локальный pH

Бикарбонат крови, pH мочи, экскреция аммония и pH почечной паренхимы отражают разные стороны почечной регуляции. pH мочи недостаточен для характеристики чистой экскреции кислоты и должен рассматриваться вместе с аммонием [26]. Регистры дистального канальцевого ацидоза и работы о RhBG связывают генетические дефекты с фенотипом [65, 66, 67], но не устанавливают механизм каждого локального изменения pH на изображении.

Повышенный CEST-pH обструктивной почки [33] не противоречит снижению бикарбоната крови при хронической болезни почек. Первое относится к выведению контраста, перфузии и локальной мочевой среде, второе — к системному кислотно-основному балансу. При ишемии–реперфузии также необходимо одновременно оценивать pH и перфузию [68, 69]. До использования почечного CEST вместо eGFR следует установить, какой физиологический компонент формирует сигнал.

Функционально-генетические данные расширяют интерпретацию. В работе о RhBG исследованы экзомы CRIC 507 участников африканского и 1147 европейского происхождения [67]. Ассоциация редкого варианта с заболеванием отличается от функционального доказательства изменения транспорта NH_3/NH_4^+. Авторы отметили ограничения числа редких вариантов и анализа по полу. Один ген переносчика не объясняет pH мочи и тяжесть ацидоза у всех пациентов.

Клинические исходы зависят и от достигнутого эффекта вмешательства. Аннотация прагматического испытания длительного влияния бикарбоната на качество жизни сообщает об отсутствии явного улучшения и ограниченном достижении целевого уровня [70]. Направление результата согласуется с BiCARB и VALOR-CKD, однако данные не объединялись из-за различий дизайна, популяций и исходов [23, 24].

5.2 Мониторинг pH желудка и пищевода

Критерии пищеводного pH-импедансного мониторинга разработаны лучше, чем для многих тканевых технологий; основой служит консенсус Lyon 2.0 [71]. Положение датчика, длительность записи и межсуточная изменчивость влияют на классификацию [72, 73, 74]. В 944 исследованиях чувствительность записей 24, 48 и 72 часов составила 62.5%, 76.6% и 88.2%, но референсом была та же запись продолжительностью 96 часов [75]. Это не точность относительно внешнего независимого стандарта.

pHoenix Score уменьшил долю пограничных результатов с 11% до 4.7% у 318 пациентов [76]. При использовании той же pH-записи индексом и референсом DeMeester часть согласия может объясняться общими данными. AUC Milan Score 0.812 отражает способность манометрического показателя различать pH-определенную гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь, а не точность pH-сенсора [77]. Необходимо разграничивать индексный тест и референс.

Лекарственное управление внутрижелудочным pH — практический пример локальной фармакодинамики. В пятиэтапном перекрестном пилоте сравнивались ингибиторы протонной помпы у пяти здоровых добровольцев [27]. Повторные периоды уменьшают межиндивидуальную вариабельность, но не увеличивают число независимых участников. Разница внутрижелудочного pH не доказывает преимущества по симптомам, заживлению эрозий или долгосрочным исходам.

В 96-часовом пилоте мониторинга слюны и биопленки из 12 участников завершили исследование 11 [78]. Пища, воздействие глюкозы и локальная биопленка формируют разные траектории pH даже в одной полости рта. Пересмотр классификации функциональной изжоги по 24-часовой MII-pH также показывает значение временного окна и наблюдения [79]. Работа о дистальном толстокишечном pH у взрослых с муковисцидозом повторно анализировала ранее собранные капсульные данные [80] и не учитывалась как новая когорта.

5.3 Изменения pH при заболеваниях мозга

При ишемическом инсульте ацидоз и окислительный стресс имеют разную динамику; наблюдения у грызунов показывают недостаточность одного статичного показателя кислотности [81]. ASIC1a-зависимое повреждение [82] и защита, связанная с метаболическим закислением и митофагией в отдельных клеточных моделях болезни Паркинсона [83], относятся к разным заболеваниям, времени и процессам. Эти результаты не обосновывают общее закисление мозга пациента.

APT и ратиометрический CEST чувствительны к инсультным изменениям [62, 84], но корреляция между CEST-методами не валидирует абсолютный pH независимо. Исправленная работа по ^{31}P-MPC при черепно-мозговой травме выявила метаболические различия и в областях с небольшими структурными изменениями MPT [85]. В corrigendum исправлены медианы pH, отдельные p-значения и таблицы (DOI: 10.1177/0271678X19853211); количественная интерпретация должна опираться на исправленный текст. Дополнительная прогностическая ценность требует независимой клинической проверки.

В исследовании болезни Паркинсона методом 7 T ^{31}P-MPC 19 пациентов и 19 контролей распределены между двумя когортами метаболических измерений [86]. Неизмененные отношения метаболитов не означают сохранения абсолютных концентраций или потоков. Затылочные измерения нельзя напрямую приравнивать к состоянию черной субстанции. Обзор цереброваскулярной регуляции обосновывает разграничение артериального и периваскулярного pH и учет диффузии CO_2 [87].

Анализ ^{31}P-сдвигов 2025 года у 11 пациентов с глиомой повторно использовал прежние данные, включая работу 2024 года с 12 пациентами [10, 88], и не является независимой репликацией. На ATP-сдвиги влияет Mg^{2+}; неполное возрастное соответствие здорового контроля также создает смешение [88]. Отнесение всех фосфатных спектральных различий только к протонам скрывает другие ионные свойства микроокружения.

5.4 pH и метаболизм сердца и скелетных мышц

В программе 7 T ^{31}P-MPC участвовали 12 здоровых лиц и три пациента с HCM; некоторые прошли несколько экспериментов. Энергетические отношения при HCM изменялись, а различие pH_i не выявлено ($p = 0.508$) [38]. Нейтральный результат трех пациентов не исключает заболевание и не доказывает низкую чувствительность метода. Коэффициент повторяемости pH составлял 0.052; его нельзя прямо использовать как диагностический порог небольших средних различий в другом органе.

Сохранение кислотности в начале реперфузии защищало ткань в отдельных животных моделях [89, 90]. Гиперэкспрессия NHE1 кардиомиоцитов при гипергликемии также связана с

защитой [91]. Напротив, защелачивание в SLC4A3-зависимых кардиомиоцитах человека, полученных из iPSC, связано с аритмогенным механизмом [92]. Следует совместно учитывать транспортные потоки, Na^+/Ca^{2+}-баланс, стадию заболевания и компартмент. Данные о карнозине и β-аланине относятся к буферизации работающих скелетных мышц, а не непосредственно к pH сердца в покое [93].

Соотношение кислотовыводящих и кислотонагружающих переносчиков определяет pH кардиомиоцитов [94]. Снижение активности NHE1 при гипоксии [95] показывает, что экспрессия не полностью определяет функцию. Утрата NBCn1 у мышей снижала предсердное выведение кислоты и повышала давление и гипертрофию [96]. При глобальном нокауте трудно отделить прямое сердечное действие от последствий гипертензии. Аннотация журнальной работы о разных метаболических эффектах внутриклеточного и внеклеточного ацидоза поддерживает разграничение компартментов [97]; найденный препринт 2022 года не учитывался как окончательный полный текст.

5.5 pH дыхательных путей и муковисцидоз

Низкий pH ASL ухудшал уничтожение бактерий у новорожденных поросят с муковисцидозом [98]. Измерения in vivo у детей не подтвердили закисление [99]; другая работа с поросятами также не выявила различия [100]. Объяснение только межвидовыми различиями недостаточно, поскольку расходятся результаты внутри одного вида. Возможные причины — анатомическая область, возраст, воспаление, парацеллюлярный поток HCO_3^-, состав клеток и условия измерения [20, 101, 102, 103].

Динамическая работа изучала связанные с дыханием колебания назального pH у 10 контролей и 11 участников с муковисцидозом [104]. Кратковременные щелочные пики не определяют постоянную норму pH легких. Улучшение свойств слизи при CFTR-модуляторах связывалось скорее с гидратацией, чем с восстановлением pH [105]. Назальные, бронхиальные измерения и конденсат выдыхаемого воздуха следует рассматривать отдельно [28, 101].

В механистических исследованиях важно разделять pH и HCO_3^-. Изменение pH и HCO_3^-/CO_2 в ASL новорожденных поросят подтвердило влияние закисления на вязкость слизи [106], но диффузия в изолированной слизи не охватывает всю механику мукоцилиарного транспорта. При ивакафторе средний pH ASL существенно не изменился, а индивидуальные сдвиги коррелировали со снижением хлорида пота [107]. Средняя по группе и корреляция индивидуальных изменений отвечают на разные статистические вопросы.

SERS-микросенсоры исследованы в культурах на границе воздух–жидкость от шести доноров с муковисцидозом и шести без него; отдельные эксперименты включали меньшие подгруппы [108]. Работа о TMEM16A и SLC26A4 в назальных клетках содержит повторные измерения трех доноров [109]. Сравнение назальных и бронхиальных белков 2026 года включало по три успешно культивированных донора [101]. Технические повторы, клетки и доноры должны учитываться раздельно: множество измерений не увеличивает независимую донорскую выборку.

Ингибирование WNK улучшало pH ASL и защитные функции в человеческих культурах [110], но еще не доказывает уменьшения инфекций или улучшения функции легких у пациентов. В исследовании электрода конденсата повторные образцы получены у двух здоровых добровольцев [28]; это не устанавливает популяционную норму. Связанная с астмой AUC 0.72 [111] требует учета забора образцов, температуры, влажности и загрязнителей [112].

5.6 pH печени и раневой поверхности

В печеночных звездчатых клетках перисинусоидальная кислотность усиливала эффекты желчных солей; процессы с участием NHE1 и V-ATPase связаны с фиброгенным состоянием [113, 114, 115]. Клеточные эксперименты и результаты пантопразола в DDC-модели мышей не доказывают стандартную терапию фиброза человека [113]. Низкий pH_e рака печени также не устанавливает готовый порог для всех диагностических ситуаций [7].

В проспективной работе по диабетическим язвам стопы в анализ вошли 187 из 235 участников и 1531 точка измерения [116]; это не 1531 независимый пациент. Наблюдения 142 пациентов цензурированы, для 136 причина указана как неизвестная. pH дна раны <6.7 различал заживление в

течение трех дней с чувствительностью 75.7% и специфичностью 72.7%; pH края <6.8 — с 88.0% и 75.8%. Зависимость повторных измерений, выбор порога в той же когорте и выраженное цензурирование ограничивают переносимость без внешней валидации. Более высокий порог перехода в пролиферативную фазу относится к другому исходу и не обязательно противоречит заживлению.

Обзор печеночного Na^+/H^+-обмена различает функции гепатоцитов, холангиоцитов и звездчатых клеток [117]. Желчный просвет, цитозоль и перисинусоидальная среда не должны объединяться в единый pH печени. Улучшение карт методом Deep Image Prior изучено у 49 кроликов, но референс высокого разрешения получен лишь у двух [118]. Общая численность животных не устраняет ограничение малой референсной выборки.

Технология 3 T acidoCEST-UTE адаптировалась к хрящу и мениску с коротким T_2 [119]. Связь кислотности с симптомами остеоартрита [120] требует отделения от воспаления, перфузии и дегенерации. Для этой статьи исправлена цветовая шкала pH; здесь учтен диапазон 6.5–8 (DOI исправления: 10.3390/ijms241512346).

Связь более низкого pH с заживлением не устанавливает эффективность конкретного лечения. Из четырех диабетических язв стопы, леченных медом Trigona, две зажили, две не зажили за восемь недель [121]. Отсутствие контроля, тяжесть ран и сопутствующий уход не позволяют отнести результат только к меду или pH. При NPWT у свиней совместно изменялись pH и бактериальная нагрузка [34], но действовали также перфузионные и механические факторы. Причинное посредничество pH требует отдельного анализа.

Таблица 3. Органоспецифические доказательства и их интерпретация

Орган или образец	**Основные доказательства**	**Обоснованная интерпретация и открытый вопрос**
Почка	pH мочи и аммоний; локальный CEST; клинические RCT [23, 26, 33]	Экскреция кислоты, локальный pH и прогрессирование — разные исходы; биомаркеры не взаимозаменяемы.
Пищевод/просвет желудка	Амбулаторный мониторинг и консенсус [27, 71, 75, 76]	Диагностическое применение существует; длительность и референс влияют на точность.
Мозг	Динамика инсульта и CEST/MPC [62, 81, 84, 85]	Метаболическая информация доступна; не все изменения сигнала отражают абсолютный pH.
Сердце/мышцы	Нейтральный pH HCM при нарушенной энергетике; время реперфузии [38, 89, 90, 93]	pH не универсальный маркер. Временный и хронический ацидоз различаются.
Поверхность дыхательных путей	Противоречивые статические данные муковисцидоза и динамические колебания [98, 99, 100, 104]	Нужна стандартизация микродомена и времени; единый ацидоз всех возрастов не доказан.
Печень	Механизмы звездчатых клеток и клинический CEST-пилот [7, 113, 115]	Механизм фиброза и диагностическая классификация требуют разных доказательств.
Рана	Проспективные диабетические язвы и вмешательство у свиней [34, 116]	pH может отслеживать процесс; наблюдение не устанавливает причинную лечебную мишень.

6 Регуляция pH и биологические последствия в микроокружении опухоли

Аэробный гликолиз, выведение протонов, гидратация CO_2, перфузия и буферизация совместно определяют опухолевый pH_e [1, 3]. Сильная корреляция лактата и pH в отдельных моделях [21] не устанавливает одинаковый источник кислоты и причинный путь во всех опухолях. CRISPR-

работа 2025 года выявила адаптацию ERK-сигнализации и митохондриального дыхания к ацидозу [122], поэтому кислая опухоль не сводится к совокупности гликолиз-зависимых клеток.

Кислотность влияет и на процессы за пределами центрального метаболизма. Ускорение захвата жирных кислот клетками рака молочной и поджелудочной желез [123], перестройка гликокаликса глиобластомы [124] и повреждение резидентных NK-клеток при колоректальных метастазах в печени [125] связывают микросреду с питанием, мембранными свойствами и иммунным надзором. Механизм в клетках или мышах не подтверждает автоматически независимый прогноз инвазии, метастазирования или ответа пациента.

Работы по ферроптозу показывают значение компартмента. Снижение внеклеточного ацидоза может поддерживать иммунитет, тогда как нарушение pH Гольджи и других органелл снижает жизнеспособность опухолевых клеток [11, 31, 126]. В работе о TMEM87A изменение гомеостаза Гольджи связано с чувствительностью к ферроптозу [11]. Это разные мишени; их нельзя свести к утверждению о безусловном вреде кислой и пользе щелочной среды.

Опухолевый ацидоз целесообразно рассматривать как часть обратной связи, а не исключительно первопричину или побочный продукт. Обзоры связывают транспорт и фенотип Варбурга [1, 3, 127]; модели показывают, что разные сочетания CO_2/HCO_3^-, кислорода и метаболических потоков могут давать сходный pH [128]. Модельный диапазон 6.7–7.4 не является измеренным референсом человека. Параметры модели также нуждаются в независимой экспериментальной проверке.

Обратная связь pH_e и GLUT1 в костном мозге мышей с миеломой связывает ацидоз с метаболическим фенотипом [129]. В сравнении 4T1 и 67NR кислотная пространственная неоднородность сопровождала агрессивность [130]. Двусторонние опухоли одного животного не считаются независимыми животными. Генетические и функциональные данные по пути дисадгерин–CA9 укрепляют молекулярную основу адаптации колоректального рака [131], однако экспрессионная ассоциация, эффект нокаута и клиническая польза — разные уровни доказательств.

Дисфункция Т-клеток, адаптация регуляторных Т-клеток и миелоидные ответы различаются в одинаковой pH-среде [132, 133]. Общий pH опухоли недостаточен для прогноза иммунных эффектов. Обзор компартмент-направленных стратегий рекомендует одновременно оценивать доставку, гибель клеток и иммунную активность [134]. Эти критерии полезны для сопоставления новых ферроптозных и иммунотерапевтических платформ.

Таблица 4. Связь pH с механизмами рака

Направление и модель	Основной результат	Значение для сравнения
Глиома человека, ^{31}P-МРСИ [10]	pH_i выше; связь с Ki-67 $r_s = 0.78$, $p = 0.001$	Ассоциация пролиферации, не причинность или независимая диагностическая точность.
Клетки молочной и поджелудочной желез [123]	Ацидоз ускорял захват липидов	Низкий pH меняет питание помимо гликолитической адаптации.
Экспериментальная глиобластома [124]	Перестройка гликокаликса, захват липидов, влияние на ферроптоз	Состав поверхности меняет ответ при одинаковом pH.
Колоректальные метастазы печени, материал человека и эксперимент [125]	Закисление связано с апоптозом NK-клеток	Иммуносупрессивный механизм; клиническая польза нейтрализации требует проверки.
TMEM87A, клетки и мыши [11]	Поддержание pH Гольджи способствует устойчивости к ферроптозу	Органеллярный и внеклеточный pH требуют разделения.

Направление и модель	Основной результат	Значение для сравнения
SLC4A7, модели NSCLC [31]	Внутриклеточное закисление и внеклеточное защелачивание связаны с иммунным ответом	Двухкомпартментная стратегия; клиническая эффективность не установлена.
Сиросингопин, клетки и мыши [135]	Клеточный эффект не дал значимых различий pH_e или первичного роста in vivo	Ингибирование мишени не всегда меняет микросреду и исход.

7 Клинические доказательства pH-диагностики рака

Экзогенный CEST у человека показывает возможность измерения опухолевой кислотности, но небольшие пилоты не валидируют клинический классификатор [7, 32]. В печени средние 6.66 и 7.34 различались при заявленной калибровке 6.0–7.2 [7]. Оценка доброкачественной группы выходит за диапазон, что создает неопределенность экстраполяции и достоверности измерения, не отменяя самого результата. Диагностический порог или AUC из этих средних не рассчитывались.

В первой работе ONM-100 с 30 пациентами обнаружены все девять положительных хирургических краев [18]. Это не общая точность 100%: специфичность края составляла 75% при раке молочной железы и 57% при HNSCC. AUC 0.9875 относится к 59 срезам от 15 пациентов расширенной дозовой когорты, а не к 59 независимым пациентам. Полный текст подтвердил, что последующая работа с 13 пациентами HNSCC — повторный анализ программы NTR7085/EudraCT 2017-003543-38 [136]; участники не суммировались.

Обнадеживающее раннее сообщение о флуоресценции опухолей легких [16] следует рассматривать вместе с последующей II фазой у 20 пациентов: чувствительность 31.6%, специфичность 33.3% [15]. Биологическая идея сохраняет значение, но работа данного протокола была недостаточной. При перитонеальных метастазах остаточная болезнь выявлена у 20 из 40 оцениваемых пациентов [17]. Эти 50% — доля дополнительного выявления, а не диагностическая чувствительность.

Доклинические примеры не устанавливают универсальный pH-маркер различения рака и воспаления. В легочной работе аденокарциномы семи самцов мышей сравнивались с грибковыми гранулемами пяти самок; различались также возраст и длительность болезни [137]. Влияние злокачественности нельзя полностью отделить от состава групп. Карты йоверсола в моделях молочной железы и печени также не доказывают диагностическую точность у человека [138].

Модель рака поджелудочной железы и панкреатита выявляет другое различие: pH_e отличал сформировавшийся рак от воспаления, но не предсказывал переход панкреатита в рак или его разрешение [139]. Дифференциальная диагностика и прогноз риска — разные задачи. Совмещение FDG-PET с CEST добавляет сведения о захвате глюкозы и ацидозе [140], а pH-чувствительные PET-субстраты открывают новые возможности [64]. Обычный захват FDG не измеряет pH; накопление pH-активируемого субстрата также зависит от фармакокинетики.

В гиперполяризованной модели простаты минимальный воксельный pH_e сильно коррелировал с максимальным отношением лактат/пируват, тогда как корреляция средних опухоли не была значимой [141]. Минимум, максимум и среднее отражают разные свойства. Выбор выгодной статистической единицы после просмотра результатов создает риск смещения, поэтому основной пространственный биомаркер следует задавать заранее.

Таблица 5. Клинические диагностические исследования и единицы анализа

Исследование и дизайн	Количественный результат	Ограничение клинической валидации
AcidoCEST, трансляционный пилот двух пациентов [32]	pH_e 6.58 в одном случае; недостаток контраста во втором	Осуществимость; чувствительность/специфичность не установлены.

Исследование и дизайн	Количественный результат	Ограничение клинической валидации
CEST печени, 15 + 5 пациентов [7]	Карцинома 6.66 ± 0.19; гемангиома 7.34 ± 0.09	B_1, движение, низкий SNR и высокие значения вне калибровки.
Глиома ^{31}P-МРСИ, n = 12 [10]	pH_i и Ki-67: $r_s = 0.78$; $p = 0.001$	Корреляция, не внешний тест классификатора или AUC.
DeepCEST, n = 15; тест n = 4 [8]	RMSE опухолевой ROI ≈0.04 pH	Согласие с референсом, не независимая валидация клинического исхода.
ONM-100, I фаза, n = 30 [18]	Положительные края 9/9; AUC 0.9875 — 59 срезов 15 пациентов	Малая выборка и зависимые срезы; нужна внешняя проверка по пациентам.
Повторный анализ HNSCC, n = 13 [136]	Положительные края 6/6; TBR >1.5	Программа [18], не независимая репликация.
Pegsitacianine, легкое, II фаза, n = 20 [15]	Флуоресценция 6/19 злокачественных очагов: 31.6%; специфичность в 3 доброкачественных 33.3%; PPV 75%; NPV 7.1%	Очень мало доброкачественных очагов; пациентов и очаги учитывают раздельно.
Pegsitacianine, перитонеальная II фаза [17]	50 включены, 40 оцениваемы; остаточная болезнь 20/40	Неконтролируемое дополнительное выявление; польза по рецидиву/выживаемости не показана.

Диагностическая валидация должна установить достоверность измерения pH, различение заболевания и улучшение клинических решений. Рассмотренные работы исследуют разные этапы. pH-чувствительный флуоресцентный очаг не является абсолютной pH-картой, а получение карты само по себе не доказывает полезность хирургического или лечебного решения [7, 8, 15, 18].

7.1 Систематический анализ экзогенного CEST-МРТ-картирования pH_e

Первый запрос дал 62 записи, второй — 32. Из 94 записей удалены 11 дубликатов, осталось 83 уникальных. По названию и аннотации исключены 77; для шести проверены соответствующие полнотекстовые разделы. Четыре исключены из-за исключительно животных или лабораторных данных, два независимых клинических отчета включены [7, 32]. Числа относятся только к модулю и не объединены с 805 кандидатами и 163 источниками общего обзора.

Таблица 6. Клинические отчеты о количественном pH_e опухолей человека при экзогенной йодсодержащей CEST-МРТ

Отчет и единица анализа	Измерение и калибровка	Результат и диагностическая интерпретация
Jones и соавт., 2017 [32]. Два пациента: рак молочной железы и метастазы рака яичника. Три метастатических очага — один пациент.	3 Т; иопамидол; подгонка Блоха. Клинические карты ограничены pH 6.2–7.0.	Средний pH_e метастазов 6.58; наиболее надежный результат в хорошо контрастированном очаге. В молочной железе недостаточная доставка помешала картированию. Диагностическую чувствительность двух случаев рассчитать нельзя.
Tang и соавт., 2020 [7]. Таблица результатов: 15 пациентов с карциномой печени и 5 с гемангиомой.	3 Т; йоверсол; отношение двух RF-мощностей. Фантомный диапазон pH 6.0–7.2.	Карцинома 6.66 ± 0.19; гемангиома 7.34 ± 0.09. Перспективное разделение, но доброкачественная оценка вне калибровки. Исключены три изображения; их отношение к исходной и конечной численности не полностью ясно.

Примечание. ± обозначает стандартное отклонение по исходным публикациям. Это не объединенные эффекты. Разница 6.66 − 7.34 = −0.68 единицы pH в печени — арифметическое

описание опубликованных средних, а не порог или точность классификации пациентов. Доля технически полученных карт также отличается от чувствительности выявления болезни.

7.2 Диагностическая точность и методологический аудит

В двух отчетах не найдено полной таблицы 2 × 2 на уровне пациента — истинноположительных, ложноположительных, истинноотрицательных и ложноотрицательных результатов — либо достаточных альтернативных данных для восстановления точности. Универсальный порог pH не проверен внешней когортой. Чувствительность, специфичность и AUC не восстанавливались; ROC-кривые по средним и SD не моделировались. Из-за отсутствия численной оценки точности таблица 7 представляет аудит по доменам, а не формальную оценку QUADAS-3 [165].

Таблица 7. Методологические факторы клинической интерпретации

Домен	**Jones и соавт.** [32]	**Tang и соавт.** [7]
Участники	Подтвержденные злокачественные случаи без доброкачественного контроля; не последовательная диагностическая когорта.	Две заранее диагностированные группы; ограничен перенос на все неопределенные очаги печени.
Индексный тест	Распределение агента и ограничение диапазона карты влияют на результат.	Оценка вне калибровки; однородность B_1 не проверена.
Целевое заболевание и референс	Гистология подтверждает опухоль, но не заменяет независимый тканевый pH.	Карцинома гистологически подтверждена; референс гемангиомы и ослепление описаны недостаточно.
Анализ	Три очага нельзя считать тремя независимыми пациентами.	Групповой поток исключенных изображений неясен.
Наличие оценки точности	Нет оценки по пациентам; формальное итоговое суждение QUADAS-3 не вынесено.	Нет оценки по пациентам; формальное итоговое суждение QUADAS-3 не вынесено.

7.3 Уверенность в доказательствах и возможность метаанализа

Различие измеренного pH_e между группами и правильная классификация отдельных пациентов — разные вопросы. Сравнение опухолей печени относится к первому, а для второго подходящей численной оценки нет. Таблица 8 адаптирует GRADE к наблюдательному сравнению биомаркера и не оценивает диагностическую точность, все опухоли или общую пользу pH-диагностики [166].

Таблица 8. Адаптированный профиль GRADE для различия pH_e карциномы печени и гемангиомы

Компонент оценки	**Основание и решение**	**Влияние на уверенность**
Исходный уровень	Наблюдательное сравнение биомаркера между группами; таблица результатов n = 20.	Начальный уровень низкий.
Риск систематической ошибки	Неопределенность калибровки и исключений влияет на достоверность разницы.	Серьезный; снижение на один уровень.
Согласованность	Второй независимой когорты того же сравнения не найдено.	Не оценивается; согласованность не подтверждена.
Косвенность	Два диагноза одного органа не представляют все подозрительные солидные очаги.	Серьезные ограничения широкого применения.

Компонент оценки	Основание и решение	Влияние на уверенность
Неточность	Нет независимой валидации и ДИ разницы. Малое n само по себе не отдельный критерий снижения.	Дополнительное число снижений не назначено.
Публикационное смещение	Один подходящий результат не позволяет статистическую оценку.	Отсутствие смещения не предполагается.
Повышение уровня	Крупная разница не подтверждена независимо от измерительных и селекционных проблем.	Повышение не применено.
Итоговый профиль	Ограничена уверенность в обобщаемой величине разницы биомаркера.	Очень низкая. Чувствительность/специфичность не оценивались.

Два отчета не дают двух совместимых диагностических эффектов: один описывает осуществимость клинических случаев, второй — межгрупповую разницу опухолей печени. Для pH_e имеется лишь одно подходящее сравнение; объединяемых оценок точности нет. Метаанализ, I^2, воронкообразный график и статистическая проверка публикационного смещения не выполнялись. Отсутствие индивидуальных данных не рассматривается как общее препятствие метаанализу агрегированных данных.

7.4 Клиническое и исследовательское значение

Синтез показывает, что пространственная оценка pH_e опухоли человека достигла клинических условий. Количественная карта на 3 Т создает основу для дополнения анатомической визуализации сведениями о метаболической микросреде. Наиболее перспективны органоспецифические функциональные биомаркеры для определенной клинической задачи. Межгрупповое разделение направляет проспективную валидацию; значение для отдельного пациента устанавливается внешним исследованием.

Следующее диагностическое испытание должно включать последовательных пациентов с неопределенным диагнозом, единый референс, заранее заданный порог pH и слепую интерпретацию. Очаги без доставки агента необходимо учитывать как технические неудачи. Модель с pH следует сравнивать со стандартной МРТ на уровне пациента, оценивая дополнительную точность и влияние на решения.

Ограничения модуля — один основной индекс, отсутствие полного реестра вспомогательного веб-поиска, предварительной регистрации и двух независимых экспертов. Работы вне области поиска могли быть пропущены. Аудит и адаптированный GRADE не повторялись независимо специалистами. Выводы относятся к установленным технологии и периоду.

8 pH-направленное лечение и клиническое применение

pH-чувствительные носители, ингибиторы протонного транспорта и буферизация микросреды действуют по-разному. Носитель использует кислотность для высвобождения, ингибитор нарушает клеточную регуляцию, буфер меняет внеклеточные условия [3, 142, 143]. Для каждого подхода необходимо подтвердить доставку, компартмент-специфическое действие, токсичность и контроль опухоли.

Липосома эрдафитиниба 2026 года высвобождала 49% препарата за час при pH 5.3 [12]. Это отличается от внеклеточного опухолевого pH 6.5 и может соответствовать эндосомальной или лизосомальной активации, однако требуется подтверждение локализации. Доклинический результат новой формы нельзя объединять с существующим применением молекулы эрдафитиниба и считать доказательством одобрения формуляции.

Буферизация или воздействие на транспорт совместно с иммунотерапией давали положительные экспериментальные результаты [31, 126, 144, 145, 146]. При этом эзомепразол улучшал исходы 4T1 и ухудшал B16-F10 [147]. Лансопразол и амилорид действовали неодинаково в

клетках и мышах [148], а ингибирование MCT сиросингопином не вызвало ожидаемых изменений in vivo [135]. Класс препарата и влияние на pH не устанавливают универсальную противоопухолевую эффективность.

В I фазе AZD3965 у 40 пациентов оценивались доза и безопасность; отмечены семь дозолимитирующих токсических эффектов [13]. В I фазе SLC-0111 у 17 пациентов объективных ответов не было, у двух болезнь стабилизировалась более чем на 24 недели [14]. Это показывает осуществимость воздействия у человека, но неконтролируемая стабилизация не доказывает лечебный эффект или выживаемость. Доказательств для рутинного онкологического применения этих систем недостаточно; полный аудит регуляторных одобрений не проводился.

Опыт с дихлорацетатом различает метаболический мониторинг и эффективность. Через три дня pH_e опухолей TS/A изменился на +0.10 ± 0.03 в лечении и −0.12 ± 0.03 в контроле; к 15-му дню различие ослабло [21]. Надежного преимущества по росту опухоли или выживаемости не показано. Ранний метаболический ответ может помочь наблюдать резистентность, не заменяя лечебную пользу.

В фундаментальном мышином исследовании бикарбонат повышал pH_e без изменения pH_i и улучшал отдельные метастатические исходы; модель B16 не показала пользы [149]. Последующее сочетание с иммунотерапией дало положительные результаты [146]; происхождение линии Panc02 исправлено (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0559). Эти данные поддерживают гипотезу внеклеточной буферизации, но не доказывают лечение рака системным защелачиванием у пациентов.

Некоторые платформы сочетают локальное закисление и внеклеточную нейтрализацию. Нанокаталитический ферроптоз [150], эмболизация эмульсиями Lipiodol Pickering [151] и пространственный электрохимический контроль Fe/Pt-электродами [152] направлены на повреждение опухоли и изменение иммунной среды. Их фармакология отличается от перорального буфера. Закисляющая опухоль наноплатформа с МРТ-мониторингом [153] также подчеркивает значение места, длительности и сопутствующей химии наряду с направлением pH-сдвига.

Для пероральных колоректальных наногелей важны желудочно-кишечный транзит и доставка к мишени [154], для внутрипузырных липосом — удержание и эндоцитоз [12]. Обзоры описывают высвобождение через разрыв связей, протонирование и изменение заряда [142, 143]. Каждая формуляция требует контрольного состава, оценки стабильности в физиологической белковой среде, кинетики высвобождения и экспозиции препарата для связи pH-чувствительности с эффективностью.

Таблица 9. Сопоставление лечебных стратегий

Стратегия и стадия	Доказательства и мишень	Нерешенный вопрос
pH-чувствительные липосомы, наногели, пептиды; доклинические [12, 154, 155]	Высвобождение/активация локальной или органеллярной кислотностью	Фармакокинетика человека, иммуногенность, повторные дозы, подходящий диапазон pH.
L-DOS47; панкреатическая мышиная модель [144]	Среднее повышение pH_e +0.13; усиление anti-PD1	Клиническое значение малого сдвига и воздействие на мишень у пациентов.
Трансдермальный бикарбонат; мышиная модель рака пузыря [126]	Влияние на внутриопухолевый pH и иммунитет	Эффективность человека, местная/системная безопасность и длительность неизвестны.
PPI, амилорид, сиросингопин; эксперимент [135, 147, 148]	Изменение протонного или лактат-протонного транспорта	Несоответствие in vitro–in vivo и зависимость от опухолевой модели.

Стратегия и стадия	Доказательства и мишень	Нерешенный вопрос
AZD3965, ингибитор MCT1; клиническая I фаза [13]	40 пациентов; доза II фазы 10 mg дважды в день	Дозолимитирующая токсичность; нет контролируемого подтверждения эффективности.
SLC-0111, ингибитор CAIX; клиническая I фаза [14]	17 пациентов; 0 объективных ответов; две длительные стабилизации	Малое неконтролируемое испытание; pH-фармакодинамика неполна.
Ферроптоз и иммунный ответ в двух компартментах; доклинические [11, 31, 150, 151, 152]	Избирательное изменение внеклеточного, цитозольного или органеллярного pH	Клеточная селективность, безопасность и производство сложной системы.

8.1 Перспективы диагностики и лечения на основе различий pH неопухолевых и опухолевых тканей

Различия pH человеческих тканей дают количественную основу изучения опухолевого метаболизма. Таблица 10 сопоставляет каждый рак с неопухолевой тканью той же работы и отделяет измерения in vivo от изолированных человеческих образцов. Этот синтез шире экзогенного CEST-MPT-модуля раздела 7.1.

Таблица 10. pH неопухолевых и опухолевых тканей человека

Орган и опухоль Среда	pH неопухолевой ткани	pH опухолевой ткани	ΔpH	Метод и источник
Мозг · глиобластома pH_i	7.04 ± 0.01; здоровые добровольцы (n = 36)	7.12 ± 0.02; глиобластома (n = 16)	+0.08	In vivo ^{31}P-MPC [167]
Мозг · впервые выявленная глиома pH_i	7.006 ± 0.012; нормально выглядящее белое вещество	7.057 ± 0.024; вся опухоль	+0.051	In vivo 7 T ^{31}P-MPCИ, 12 пациентов [10]
Мозг · глиома Оценка pH_e	7.34 ± 0.05; белое вещество другой стороны	7.44 ± 0.01; область опухоли	+0.10	In vivo 7 T ^{31}P-MPCИ, 3 пациента [168]
Печень · гепатоцеллюлярная карцинома pH_e	7.31 ± 0.12; прилежащая паренхима	6.66 ± 0.19; карцинома	−0.65	In vivo 3 T CEST-MPT с йоверсолом, 15 пациентов [7]
Легкое · бронхиальная опухоль pH_e	7.30 ± 0.33; неопухолевая ткань (n = 10)	6.46 ± 0.35; опухоль (n = 8)	−0.84	Ex vivo перфузируемое легкое человека [169]
Молочная железа · первичная карцинома pH_i	≈7.3; неопухолевые органоиды	≈7.5; опухолевые органоиды	≈+0.2	Ex vivo флуоресцентная микроскопия, рис. 1F источника [170]
Толстая кишка · аденокарцинома pH_i	≈7.2; неопухолевые эпителиальные крипты	≈7.6; крипты аденокарциномы	≈+0.4	Ex vivo флуоресцентная микроскопия, рис. 1b источника [171]

Примечание. ΔpH — разница опубликованных средних опухоли и неопухолевой ткани. Значения ≈ приблизительно считаны с графиков при наличии CO_2/HCO_3^-. Исходная форма ± сохранена. pH паренхимы печени 7.31 выше фантомного диапазона калибровки 6.0–7.2 [7]. В оценку pH_e глиомы мог вносить вклад фосфатный сигнал крови [168].

Использование различий pH для диагностики рака

Разница pH_e 0.65 единицы между опухолью печени и прилежащей паренхимой обосновывает изучение метаболических карт как дополнения анатомической МРТ [7]. Они могут сопоставлять кислотность структурно сходных очагов. Сравнение МРТ с pH и стандартной МРТ с независимым диагнозом у тех же пациентов позволит измерить дополнительную диагностическую ценность.

Карты pH_i глиомы перспективны для выявления метаболически разных областей. Paech и соавторы обнаружили положительную связь с индексом Ki-67 [10]; ее можно исследовать для выбора места биопсии и последовательного наблюдения. Ex vivo контраст pH_e легкого создает основу клинических зондов. Внутриклеточные изменения образцов молочной и толстой кишки открывают возможности функциональной характеристики удаленной ткани [169, 170, 171].

Локальная коррекция pH и мониторинг лечения

Локальное повышение pH_e кислых опухолей изучается для создания более благоприятных условий иммунным клеткам. В мышиной модели рака поджелудочной железы опухоль-направленный L-DOS47 повышал pH_e в среднем на 0.13 единицы; сочетание с anti-PD-1 сильнее подавляло рост, чем монотерапия anti-PD-1 [144]. Буферные опыты у мышей также обосновывают проверку уменьшения локального ацидоза как дополнения иммунотерапии [146].

Повышенный pH_i карцином молочной и толстой кишки стимулирует изучение систем выведения кислоты как мишеней. В свежевыделенных тканях выделялись Na^+/HCO_3^--котранспорт при карциноме молочной железы и Na^+/H^+-обмен при аденокарциноме толстой кишки [170, 171]. Кислотность может активировать pH-чувствительные носители, если диапазон высвобождения соответствует компартменту доставки [12, 142, 143].

Повторное картирование до и после лечения позволяет рано оценивать влияние на микросреду. Эксперимент с дихлорацетатом выявил меняющийся во времени метаболический ответ [21]. В будущих клинических работах исходная карта может служить стратификации, повторная — оценке воздействия на мишень. Связь этих изменений с опухолевым ответом и значимыми исходами объединит диагностику с мониторингом лечения.

9 Количественный клинический синтез кислотно-основных вмешательств

UBI, BiCARB и VALOR-CKD при хронической болезни почек изучали разные вмешательства и исходы [23, 24, 156]. UBI — открытое сравнение со стандартным ведением; BiCARB — пожилые пациенты и физическая функция; VALOR-CKD — другой препарат и небольшое достигнутое различие бикарбоната. Исправленные дозы UBI за 1–3-й годы: 0.56, 0.55 и 0.54 mmol/kg/день (DOI: 10.1007/s40620-020-00742-z). Эти испытания не дают единого неразделенного суждения о защелачивании.

В BiCARB 457 и 400 нежелательных явлений — число событий, а не пациентов [24]. В когнитивном пилоте внутригрупповое $p = 0.03$ оценивается вместе со сравнением с плацебо $p = 0.39$ [157]. Повышение pH мочи при неизменном TGF-β [158] и рост HCO_3^- в метаанализе веверимера [159] показывают, почему улучшение биомаркера не равно защите органа.

BICARICU-2 включил в анализ 627 из 640 рандомизированных пациентов; 90-дневная смертность составила 62.1% при бикарбонате и 61.7% в контроле [160]. Уменьшение RRT не заменяет снижения смертности. IPD-метаанализ двух BICAR с 1016 пациентами дал RR смертности 0.96 (95% ДИ 0.86–1.07) и начала RRT 0.69 (95% ДИ 0.60–0.79) [22]. Поскольку ацидемия сама служит показанием RRT, коррекция pH может уменьшить начало по этому критерию, не доказывая восстановления паренхимы или снижения потребности по всем показаниям.

В подгруппе тяжелой ацидемии IPD-метаанализа RR смертности составил 0.80 (95% ДИ 0.68–0.93), p взаимодействия = 0.006 [22]. Аннотация и методы используют pH ≤7.10, результаты — pH <7.10; принадлежность значения ровно 7.10 неясна. Уточнение требует данных или кода авторов. Хотя анализ задан заранее, авторы считают его поисковым и не корректировали множественные сравнения. Это сигнал для проверки, не заменяющий общий исход смертности.

Таблица 11. Клинические исходы кислотно-основных вмешательств

Исследование и выборка анализа	Опубликованный результат	Важное различие
UBI, 2019; анализ 740 пациентов [156]	Удвоение креатинина: бикарбонат 6.6%, стандартное ведение 17.0%; p < 0.001	Открытый дизайн; исходные 795 и анализируемые 740 — разные числа.
BiCARB, 2020; 300 рандомизированы [24]	Скорректированная разница SPPB −0.4; 95% ДИ −0.9–0.1; p = 0.15; основной исход у 187	Возраст ≥60; физическая функция. Пропуски и дозы отличаются от UBI.
VALOR-CKD, 2024; n = 1480 [23]	Почечный основной исход HR 0.99; 95% ДИ 0.8–1.2; p = 0.90	Вевеример; разница HCO_3^- ≈1 mEq/L. Не прямое сравнение бикарбоната.
RCT цитрат–бикарбонат, 2024; n = 124 [161]	Разница eGFR −0.99 mL/min/1.73 m²; 95% ДИ −2.51–0.93; p = 0.20. Отмена 4.8% и 17.7%; p = 0.02	Сравнение активных препаратов не оценивает пользу относительно отсутствия лечения.
BICAR-ICU, 2018; n = 389 [162]	Разница первичного композита −5.5 процентного пункта; 95% ДИ −15.2–4.2; p = 0.24	Общий нейтральный результат; сигнал подгруппы AKI отдельно от следующего испытания.
BICARICU-2, 2025; анализ 627 [160]	Разница 90-дневной смертности +0.4 пункта; 95% ДИ −7.2–8.0; p = 0.91. RRT −15.5 пункта; 95% ДИ −23.1–−7.8	Смертность и RRT — разные исходы.
BICAR IPD, 2026; n = 1016 [22]	Смертность RR 0.96 (0.86–1.07), p = 0.51; RRT RR 0.69 (0.60–0.79)	Повторный анализ пациентов [160] и [162], не третье независимое испытание.

Примечание. ДИ — доверительный интервал; HR — отношение рисков во времени; RR — относительный риск; RRT — заместительная почечная терапия; SPPB — краткая батарея оценки физической функции. Процентный пункт — абсолютная разница долей. Оценки взяты из источников; новый объединенный эффект и метаанализ не рассчитывались. Статистическая незначимость не трактовалась как доказательство отсутствия эффекта или эквивалентности.

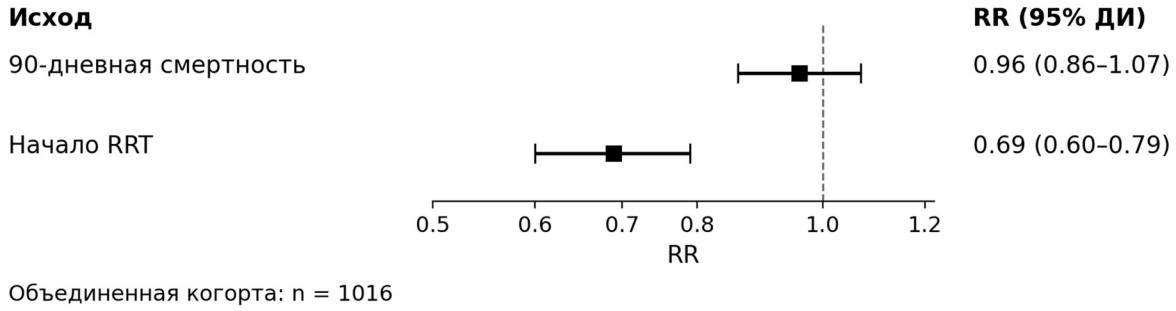


Рисунок 2. RR и 95% ДИ 90-дневной смертности и начала RRT в опубликованном IPD-метаанализе двух BICAR [22]. Оценки взяты из источника; новый метаанализ не проводился. Оба исхода относятся к одной объединенной когорте. Уменьшение RRT не означает снижения смертности.

10 Обобщение расхождений и методологических ограничений

Разница результатов не всегда означает биологическое противоречие. Ее могут создавать смешение pH_i, pH_e и просветного pH, измерение разных величин, различия времени и длительности воздействия, а также сравнение биохимических и клинических исходов. Только после учета этих факторов оставшиеся расхождения следует рассматривать как неопределенность биологии или лечебного эффекта [11, 19, 22, 33, 105, 163].

Таблица 12. Видимые противоречия, ограничения и способы проверки

Видимое противоречие	Возможное объяснение и статус	Решающая проверка
pH_i глиомы выше; pH_e многих опухолей ниже [7, 10]	Разные компартменты могут сосуществовать.	Согласованные по времени pH_i и pH_e одного пациента.
После ингибирования MPC pH_e CEST −0.22; без значимой разницы ^{31}P-NMR [163]	Различия компартмента, разрешения и чувствительности; причина не установлена.	Пространственное совмещение, доставка и референс того же компартмента.
Ацидоз муковисцидоза в одних работах и отсутствие в других [98, 99, 100, 104]	Вид, возраст, область, колебания, компенсация; единой причины нет.	Стандарт CO_2/влажности, калибровки, места и дыхательного цикла.
Эзомепразол полезен в 4T1, ухудшает B16-F10 [147]	Опухолевый и иммунный контекст; нет универсальной пользы.	Одинаковая доза, pH-эффект и иммунный состав нескольких моделей.
Сиросингопин активен in vitro, нейтрален по pH_e и опухоли in vivo [135]	Экспозиция, компенсация или микросреда; причины не разделены.	Совместная фармакокинетика, внутриопухолевый препарат и потоки транспорта.
Высокие ранние ONM-100 и низкая легочная II фаза [15, 18]	Тип опухоли, край/очаг, камера и пороги различаются.	Заранее заданный критерий пациента и независимая гистология.
UBI положительный, BiCARB и VALOR нейтральны [23, 24, 156]	Разные пациенты, средства, достигнутая разница, ослепление и исходы.	Многоцентровое испытание с достаточным разделением биомаркера и клиническим исходом.
Бикарбонат уменьшает RRT, но не общую смертность [22, 160]	Разные исходы; решение RRT зависит от pH.	Стандартизация RRT, восстановление почек и значимые для пациента исходы.
Глиома: анализ 2025 и картирование 2024 [10, 88]	Повторный анализ 11 пациентов использует прежние данные.	Проверка идентификаторов и дат включения.
Низкая RMSE DeepCEST при умеренной корреляции [8]	Узкий диапазон и возможное приближение к среднему.	Независимый референс высокого разрешения, ошибка и согласие по диапазонам.

Выход средней оценки гемангиомы за калибровку печеночного CEST увеличивает неопределенность экстраполяции [7]. Значительное цензурирование и повторные измерения диабетических язв также влияют на достоверность порогов [116]. Эти ограничения рассматриваются вместе с основными результатами.

Перекрытие когорт ONM-100/HNSCC подтверждено [18, 136]; IPD BICAR явно использует два исходных испытания [22, 160, 162]. По открытым данным нельзя полностью сопоставить пациентов раннего и последующего легочных отчетов [15, 16]. Поэтому они не суммированы как независимые подтверждения и не объявлены полностью одинаковыми когортами.

11 Научные выводы и направления исследований

pH целесообразно развивать как функциональный биомаркер, определенный компартментом, временем и методом. Глиома, опухоли печени, раны и рефлюкс у человека показывают разные применения [7, 10, 71, 116]. Опухолевый ацидоз имеет сильное биологическое обоснование, но клиническая диагностическая или лечебная польза требует валидации измерения и подтверждения значимых исходов [1, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Из синтеза следуют проверяемые гипотезы, которые пока не являются доказанными результатами.

Градиент pH_i/pH_e и доля кислых областей могут лучше среднего pH предсказывать ответ опухоли. Следует проспективно картировать оба компартмента, перфузию и некроз и проверять дополнительную прогностическую ценность.

При муковисцидозе амплитуда колебаний pH в стандартизированном дыхательном цикле может лучше статического среднего отражать защитную функцию. Назальные и бронхиальные результаты требуют раздельной валидации.

Эффект pH-направленной иммунотерапии может зависеть от профиля протонного транспорта, иммунного состава и исходного градиента наряду с типом опухоли. Единый режим следует проверять в нескольких моделях, затем — в биомаркер-стратифицированном клиническом испытании.

Ошибки ML-карт могут различаться в низком и высоком диапазонах pH. Внешний тест должен разделяться по пациентам и центрам с заранее заданными калибровкой, согласием Бланда–Альтмана, ошибкой по диапазонам и долей неудачных вокселей.

Локальную коррекцию pH следует оценивать по контролю опухоли, дням без RRT, физической функции и выживаемости вместе со сдвигом биомаркера. Основной исход и минимальное клинически важное различие задаются до начала испытания.

Стандартизация требует единой регистрации компартмента, места датчика, диапазона калибровки, температуры, CO_2, коррекции B_0/B_1, дозы контраста, низкосигнальных измерений, разрешения и времени. Необходимо различать пациентов, животных, клетки, срезы и воксели и учитывать повторные измерения одного участника. Это позволит корректно сопоставлять технологии.

12 Заключение

Оценка pH требует четкого определения биологического компартмента. Кровь, моча, просветная жидкость, цитозоль и органеллы не представляют друг друга полностью. Электрохимические и оптические сенсоры расширяют временной мониторинг, MR-методы — пространственную оценку глубоких тканей. Лабораторное разрешение, pH-чувствительность и абсолютная точность у пациента остаются разными характеристиками [4, 5, 7, 8, 25, 38].

Изменения pH информативны при почечных заболеваниях, ишемии, дисфункции дыхательных путей, фиброзе, рефлюксе и заживлении ран. Отсутствие разницы не исключает других метаболических нарушений [38, 86, 99, 100]. Повышение pH или бикарбоната после вмешательства также не устанавливает автоматически улучшения функции или выживаемости [22, 23, 24, 157, 160].

Опухолевый ацидоз связан с метаболической адаптацией, иммунной функцией, захватом липидов и лекарственной устойчивостью. Это обосновывает диагностическое развитие, однако небольшие пилоты и осуществимость не подтверждают независимую клиническую пользу [11, 15, 18, 123, 124, 125]. Носители, ингибиторы транспорта и буферизация требуют собственной фармакодинамической оценки и критериев безопасности [12, 13, 14, 31, 126].

Ограниченный систематический анализ экзогенной CEST-MPT показал клиническую осуществимость и перспективные межгрупповые различия pH_e опухолей человека. Доказательств недостаточно для надежного порога отдельного пациента. Приоритет — калиброванный и внешне валидированный функциональный биомаркер в дополнение стандартной MPT [7, 32].

Развитие зависит от общей калибровки и отчетности, внешней валидации по пациентам или донорам, заранее заданных пространственно-временных биомаркеров и контролируемых испытаний с клинически важными исходами. Доказательства поддерживают компартмент-специфические биомаркеры для определенных биологических вопросов.

Литературы

F — tegishli to‘liq matn bo‘limlari; C — annotatsiya va tanlangan parchalar; A — annotatsiya; A/P — annotatsiya va mavjud preprint. Belgilar sifatni emas, manbadan foydalanish darajasini ko‘rsatadi. Asosiy [1–163] manbalar raqami saqlandi; metodologik [164–166] va qo‘shimcha to‘qima qiyoslari [167–171]

kiritildi. Bibliografik yozuvlar nashr tilida, matndagi havolalar raqamli shaklda berildi. Tuzatishlar mustaqil tadqiqot deb sanalmaydi.

F — проверены соответствующие полнотекстовые разделы; C — аннотация и отдельные фрагменты; A — аннотация; A/P — аннотация и доступный препринт. Это уровень доступа, а не качество. Нумерация основных источников [1–163] сохранена; добавлены методические работы [164–166] и тканевые сравнения [167–171]. Библиографические записи сохранены на языке публикации, ссылки в тексте — числовые. Исправления не считаются независимыми исследованиями.

F indicates relevant full-text sections reviewed; C, abstract plus selected excerpts; A, abstract; and A/P, abstract plus an available preprint. These indicate access rather than quality. Core references [1–163] retain their numbering, with methods sources [164–166] and additional tissue comparisons [167–171]. Bibliographic records retain their original publication language; in-text citations are numerical. Corrections are not counted as independent studies.

[1] Swietach, P., Vaughan-Jones, R. D., Harris, A. L., & Hulikova, A. (2014). The chemistry, physiology and pathology of pH in cancer. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, 369(1638), 20130099. https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0099 (A)

[2] Damaghi, M., Wojtkowiak, J. W., & Gillies, R. J. (2013). pH sensing and regulation in cancer. Frontiers in Physiology, 4, 370. https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00370 (F)

[3] Counillon, L., Bouret, Y., Marchiq, I., & Pouysségur, J. (2016). Na^+/H^+ antiporter (NHE1) and lactate/H^+ symporters (MCTs) in pH homeostasis and cancer metabolism. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research, 1863(10), 2465-2480. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.02.018 (A)

[4] Corsi, M., Paghi, A., Mariani, S., Golinelli, G., Debrassi, A., Egri, G., Leo, G., Vandini, E., Vilella, A., Dähne, L., Giuliani, D., & Barillaro, G. (2022). Bioresorbable Nanostructured Chemical Sensor for Monitoring of pH Level In Vivo. Advanced Science, 9(22), 2202062. https://doi.org/10.1002/advs.202202062 (F)

[5] Wencel, D., Kaworek, A., Abel, T., Efremov, V., Bradford, A., Carthy, D., Coady, G., McMorrow, R. C. N., & McDonagh, C. (2018). Optical Sensor for Real-Time pH Monitoring in Human Tissue. Small, 14(51), 1803627. https://doi.org/10.1002/smll.201803627 (A)

[6] Madsen, K. E., Hintermueller, D., Opel, E. A., Ribaudo, J. G., Saffari, S., Cho, S., Ciatti, J. L., Huang, Y.-T., Westman, A. M., Nuzzo, R. G., Pet, M. A., & Rogers, J. A. (2026). A miniaturized implantable electrochemical platform for continuous monitoring of metabolites in deep tissue. Science Advances, 12(22), eadz8930. https://doi.org/10.1126/sciadv.adz8930 (F)

[7] Tang, Y., Xiao, G., Shen, Z., Zhuang, C., Xie, Y., Zhang, X., Yang, Z., Guan, J., Shen, Y., Chen, Y., Lai, L., Chen, Y., Chen, S., Dai, Z., Wang, R., & Wu, R. (2020). Noninvasive Detection of Extracellular pH in Human Benign and Malignant Liver Tumors Using CEST MRI. Frontiers in Oncology, 10, 578985. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.578985 (F)

[8] Schüre, J.-R., Rajput, J., Shrestha, M., Deichmann, R., Hattingen, E., Maier, A., Nagel, A. M., Dörfler, A., Steidl, E., & Zaiss, M. (2025). Toward Noninvasive High-Resolution In Vivo pH Mapping in Brain Tumors by ^{31}P-Informed deepCEST MRI. NMR in Biomedicine, 38(6), e70060. https://doi.org/10.1002/nbm.70060 (F)

[9] Grashei, M., Wodtke, P., Skinner, J. G., Sühnel, S., Setzer, N., Metzler, T., Gulde, S., Park, M., Witt, D., Mohr, H., Hundshammer, C., Strittmatter, N., Pellegata, N. S., Steiger, K., & Schilling, F. (2023). Simultaneous magnetic resonance imaging of pH, perfusion and renal filtration using hyperpolarized ^{13}C-labelled Z-OMPD. Nature Communications, 14(1), 5060. https://doi.org/10.1038/s41467-023-40747-3 (F)

[10] Paech, D., Weckesser, N., Franke, V. L., Breitling, J., Görke, S., Deike-Hofmann, K., Wick, A., Scherer, M., Unterberg, A., Wick, W., Bendszus, M., Bachert, P., Ladd, M. E., Schlemmer, H.-P., & Korzowski, A. (2024). Whole-Brain Intracellular pH Mapping of Gliomas Using High-Resolution ^{31}P MR Spectroscopic Imaging at 7.0 T. Radiology: Imaging Cancer, 6(1), e220127. https://doi.org/10.1148/rycan.220127 (A)

[11] Li, J., Zhou, Y., Li, X., Yin, S., Gao, Y., Shang, H., Lai, Y., Yang, L., Xue, Y., Li, X., Li, Y., Chang, Z., Chen, J., Cheng, X., Zhang, X., Chu, Q., Lu, F., & Wang, W. (2026). TMEM87A suppresses ferroptosis

and increases cancer immunotherapy resistance by maintaining the Golgi apparatus pH homeostasis. Nature Cancer, 7(5), 823-839. https://doi.org/10.1038/s43018-026-01156-9 (F)
[12] Liang, H., Li, G., Zhang, W., Wang, W., Li, D., Cheng, Y., Song, M., Xu, X., & Lu, H. (2026). pH-Responsive Erdafitinib Liposomes with FGFR3 Targeting for Intravesical Bladder Cancer Therapy. International Journal of Molecular Sciences, 27(20), 9014. https://doi.org/10.3390/ijms27209014 (F)
[13] Halford, S., Veal, G. J., Wedge, S. R., Payne, G. S., Bacon, C. M., Sloan, P., Dragoni, I., Heinzmann, K., Potter, S., Salisbury, B. M., Chénard-Poirier, M., Greystoke, A., Howell, E. C., Innes, W. A., Morris, K., Plummer, C., Rata, M., Petrides, G., Keun, H. C., … Plummer, R. (2023). A Phase I Dose-escalation Study of AZD3965, an Oral Monocarboxylate Transporter 1 Inhibitor, in Patients with Advanced Cancer. Clinical Cancer Research, 29(8), 1429-1439. https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-2263 (C)
[14] McDonald, P. C., Chia, S., Bedard, P. L., Chu, Q., Lyle, M., Tang, L., Singh, M., Zhang, Z., Supuran, C. T., Renouf, D. J., & Dedhar, S. (2020). A Phase 1 Study of SLC-0111, a Novel Inhibitor of Carbonic Anhydrase IX, in Patients With Advanced Solid Tumors. American Journal of Clinical Oncology, 43(7), 484-490. https://doi.org/10.1097/coc.0000000000000691 (F)
[15] Kennedy, G. T., Azari, F. S., Chang, A., Bou-Samra, P., Desphande, C., Predina, J., Delikatny, E. J., Olson, M., Rice, D. C., & Singhal, S. (2024). A Phase 2 Multicenter Clinical Trial of Intraoperative Molecular Imaging of Lung Cancer with a pH-Activatable Nanoprobe. Molecular Imaging and Biology, 26(4), 585-592. https://doi.org/10.1007/s11307-024-01933-x (C)
[16] Kennedy, G. T., Azari, F. S., Chang, A., Chang, A., Bou-Samra, P., Desphande, C., Delikatny, E. J., Eruslanov, E., Kucharczuk, J. C., Rice, D. C., & Singhal, S. (2023). A pH-Activatable Nanoprobe Labels Diverse Histologic Subtypes of Human Lung Cancer During Resection. Molecular Imaging and Biology, 25(5), 824-832. https://doi.org/10.1007/s11307-023-01853-2 (C)
[17] Wagner, P., Levine, E. A., Kim, A. C., Shen, P., Fleming, N. D., Westin, S. N., Berry, L. K., Karakousis, G. C., Tanyi, J. L., Olson, M. T., Madajewski, B., Ostrander, B., Krishnan, K., Balch, C. M., & Bartlett, D. L. (2024). Detection of Residual Peritoneal Metastases Following Cytoreductive Surgery Using Pegsitacianine, a pH-Sensitive Imaging Agent: Final Results from a Phase II Study. Annals of Surgical Oncology, 31(7), 4726-4734. https://doi.org/10.1245/s10434-024-15165-4 (A)
[18] Voskuil, F. J., Steinkamp, P. J., Zhao, T., van der Vegt, B., Koller, M., Doff, J. J., Jayalakshmi, Y., Hartung, J. P., Gao, J., Sumer, B. D., Witjes, M. J. H., van Dam, G. M., & SHINE study group. (2020). Exploiting metabolic acidosis in solid cancers using a tumor-agnostic pH-activatable nanoprobe for fluorescence-guided surgery. Nature Communications, 11(1), 3257. https://doi.org/10.1038/s41467-020-16814-4 (F)
[19] Lindeman, L. R., Randtke, E. A., High, R. A., Jones, K. M., Howison, C. M., & Pagel, M. D. (2018). A comparison of exogenous and endogenous CEST MRI methods for evaluating in vivo pH. Magnetic Resonance in Medicine, 79(5), 2766-2772. https://doi.org/10.1002/mrm.26924 (A)
[20] Luan, X., Henao Romero, N., Campanucci, V. A., Le, Y., Mustofa, J., Tam, J. S., & Ianowski, J. P. (2024). Pulmonary Ionocytes Regulate Airway Surface Liquid pH in Primary Human Bronchial Epithelial Cells. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 210(6), 788-800. https://doi.org/10.1164/rccm.202309-1565oc (F)
[21] Anemone, A., Consolino, L., Conti, L., Reineri, F., Cavallo, F., Aime, S., & Longo, D. L. (2017). In vivo evaluation of tumour acidosis for assessing the early metabolic response and onset of resistance to dichloroacetate by using magnetic resonance pH imaging. International Journal of Oncology, 51(2), 498-506. https://doi.org/10.3892/ijo.2017.4029 (F)
[22] Fosset, M., Pensier, J., Jabaudon, M., Bitker, L., De Jong, A., Chanques, G., Huguet, H., Molinari, N., Jaber, S., & Jung, B. (2026). Sodium bicarbonate therapy in severe metabolic acidemia: an individual patient data meta-analysis of the BICAR-ICU and BICAR-ICU2 trials. Critical Care, 30(1), 382. https://doi.org/10.1186/s13054-026-06206-3 (F)
[23] Tangri, N., Mathur, V. S., Bushinsky, D. A., Klaerner, G., Li, E., Parsell, D., Stasiv, Y., Walker, M., Wesson, D. E., Wheeler, D. C., Perkovic, V., & Inker, L. A. (2024). VALOR-CKD: A Multicenter,

Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial Evaluating Veverimer in Slowing Progression of CKD in Patients with Metabolic Acidosis. Journal of the American Society of Nephrology, 35(3), 311-320. https://doi.org/10.1681/asn.0000000000000292 (F)

[24] BiCARB study group. (2020). Clinical and cost-effectiveness of oral sodium bicarbonate therapy for older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (BiCARB): a pragmatic randomised, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Medicine, 18(1), 91. https://doi.org/10.1186/s12916-020-01542-9 (F)

[25] Wu, Y., Zhou, I. Y., Igarashi, T., Longo, D. L., Aime, S., & Sun, P. Z. (2018). A generalized ratiometric chemical exchange saturation transfer (CEST) MRI approach for mapping renal pH using iopamidol. Magnetic Resonance in Medicine, 79(3), 1553-1558. https://doi.org/10.1002/mrm.26817 (A)

[26] Kim, G.-H., & Han, J. S. (2025). Urine pH and Urine Ammonium as Biomarkers in Kidney Disease. Kidney and Blood Pressure Research, 50(1), 644-655. https://doi.org/10.1159/000547775 (A)

[27] Jalihal, U., Mahapatra, J. R., Kumar, A., Bharadwaj, T., Singh, H. D., Mehta, V., Patil, D. R., & Swami, O. C. (2024). Comparative Efficacy of Dexlansoprazole, Pantoprazole, Esomeprazole, and Rabeprazole in Achieving Optimal 24-Hour Intragastric pH Control: A Randomized Crossover Study Using Ambulatory pH Monitoring. Cureus, 16(10), e71418. https://doi.org/10.7759/cureus.71418 (F)

[28] Jacobs, A. I., Prete, M. C., Lesch, A., Sebio, A. A., Teixeira Tarley, C. R., & Swain, G. M. (2024). Measurement of Human and Bovine Exhaled Breath Condensate pH Using Polyaniline-Modified Flexible Inkjet-Printed Nanocarbon Electrodes. ACS Omega, 9(39), 40841-40856. https://doi.org/10.1021/acsomega.4c05800 (F)

[29] Chen, C., Zhang, F., Shen, J., Zheng, Q., Zhang, Z., Lu, S., Liu, L., Zhu, T., Du, Y., & Guan, Y. (2025). CLC3 regulates V-ATPase to enhance lysosomal degradation and cisplatin resistance in cervical cancer cells. Cell Death Discovery, 12(1), 5. https://doi.org/10.1038/s41420-025-02876-0 (F) Tuzatish nashri: https://doi.org/10.1038/s41420-026-03008-y.

[30] Prakash, A., Li, Z., Chirasani, V. R., Rasquinha, J. A., Hewitt, N., Hubbard, G. B., Yin, G., Hawkins, A. T., Montore, L. J., Dohlman, H. G., & Campbell, S. L. (2025). Molecular and functional profiling of Gαi as an intracellular pH sensor. Nature Communications, 16(1), 3468. https://doi.org/10.1038/s41467-025-58323-2 (F)

[31] Qin, H., Tang, D., Li, Z., Yang, F., Wang, J., Liu, X., Chen, C., & Gao, W. (2026). SLC4A7 Drives NSCLC Progression and Immune Evasion via pH Dysregulation: Its Targeting Synergizes with Anti-PD-1/L1 Therapy. International Journal of Biological Sciences, 22(8), 3950-3968. https://doi.org/10.7150/ijbs.129129 (F)

[32] Jones, K. M., Randtke, E. A., Yoshimaru, E. S., Howison, C. M., Chalasani, P., Klein, R. R., Chambers, S. K., Kuo, P. H., & Pagel, M. D. (2017). Clinical Translation of Tumor Acidosis Measurements with AcidoCEST MRI. Molecular Imaging and Biology, 19(4), 617-625. https://doi.org/10.1007/s11307-016-1029-7 (F)

[33] Stabinska, J., Singh, A., Haney, N. M., Li, Y., Sedaghat, F., Kates, M., & McMahon, M. T. (2023). Noninvasive assessment of renal dynamics and pH in a unilateral ureter obstruction model using DCE MR-CEST urography. Magnetic Resonance in Medicine, 89(1), 343-355. https://doi.org/10.1002/mrm.29436 (A)

[34] Li, Z., Chen, C., & Wang, G. (2026). Negative Pressure Wound Therapy Modulates Wound pH and Bacterial Invasion in Pseudomonas aeruginosa–infected Porcine Wounds. Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open, 14(7), e7901. https://doi.org/10.1097/gox.0000000000007901 (F)

[35] Khaled, A., Dhakan, C. B., McCullum, L. B., de la Cerda, J., Schuler, F. W., Li, T., & Pagel, M. D. (2026). A Machine Learning Approach That Measures Extracellular pH Within an In Vivo Tumor Model Using acidoCEST MRI. NMR in Biomedicine, 39(10), e70379. https://doi.org/10.1002/nbm.70379 (F)

[36] Li, T., de La Cerda, J., Tran, R. L., Schuler, F. W., Kotrotsou, A., Zhang, S., Jones, K. M., Trakru, P. N., & Pagel, M. D. (2025). Evaluations of the Bloch fitting method for the analysis of acidoCEST MRI. Magnetic Resonance in Medicine, 94(3), 1218-1226. https://doi.org/10.1002/mrm.30511 (A)

[37] Ali, S. O., Fessas, P., Kaggie, J. D., Zaccagna, F., Houston, G., Reid, S., Graves, M. J., & Gallagher, F. A. (2019). Evaluation of the sensitivity of R1ρ MRI to pH and macromolecular density. Magnetic Resonance Imaging, 58, 156-161. https://doi.org/10.1016/j.MRI.2019.02.004 (F)
[38] Valkovič, L., Clarke, W. T., Schmid, A. I., Raman, B., Ellis, J., Watkins, H., Robson, M. D., Neubauer, S., & Rodgers, C. T. (2019). Measuring inorganic phosphate and intracellular pH in the healthy and hypertrophic cardiomyopathy hearts by in vivo 7T ^{31}P-cardiovascular magnetic resonance spectroscopy. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 21(1), 19. https://doi.org/10.1186/s12968-019-0529-4 (F)
[39] Zhang, X., Gan, H., Shen, Z., Lin, F., Xiao, G., & Wu, R. (2026). Construction of a quantitative extracellular pH map of rat brain glioma using CEST-MRI with iobitridol as the contrast agent. Scientific Reports, 16(1), 21267. https://doi.org/10.1038/s41598-026-51466-2 (F)
[40] Li, T., Cárdenas-Rodríguez, J., Trakru, P. N., & Pagel, M. D. (2023). A machine learning approach that measures pH using acidoCEST MRI of iopamidol. NMR in Biomedicine, 36(10), e4986. https://doi.org/10.1002/nbm.4986 (A)
[41] Romdhane, F., Villano, D., Irrera, P., Consolino, L., & Longo, D. L. (2021). Evaluation of a similarity anisotropic diffusion denoising approach for improving in vivo CEST-MRI tumor pH imaging. Magnetic Resonance in Medicine, 85(6), 3479-3496. https://doi.org/10.1002/mrm.28676 (A)
[42] Kombala, C. J., Kotrotsou, A., Schuler, F. W., de la Cerda, J., Ma, J. C., Zhang, S., & Pagel, M. D. (2021). Development of a Nanoscale Chemical Exchange Saturation Transfer Magnetic Resonance Imaging Contrast Agent That Measures pH. ACS Nano, 15(12), 20678-20688. https://doi.org/10.1021/acsnano.1c10107 (A)
[43] Kombala, C. J., Lokugama, S. D., Kotrotsou, A., Li, T., Pollard, A. C., & Pagel, M. D. (2021). Simultaneous Evaluations of pH and Enzyme Activity with a CEST MRI Contrast Agent. ACS Sensors, 6(12), 4535-4544. https://doi.org/10.1021/acssensors.1c02408 (A)
[44] Goldenberg, J. M., & Pagel, M. D. (2019). Assessments of tumor metabolism with CEST MRI. NMR in Biomedicine, 32(10), e3943. https://doi.org/10.1002/nbm.3943 (A)
[45] Jardim-Perassi, B. V., Irrera, P., Lau, J. Y. C., Budzevich, M., Whelan, C. J., Abrahams, D., Ruiz, E., Ibrahim-Hashim, A., Damgaci Erturk, S., Longo, D. L., Pilon-Thomas, S. A., & Gillies, R. J. (2023). Intraperitoneal Delivery of Iopamidol to Assess Extracellular pH of Orthotopic Pancreatic Tumor Model by CEST-MRI. Contrast Media & Molecular Imaging, 2023, 1-12. https://doi.org/10.1155/2023/1944970 (F)
[46] Randtke, E. A., Granados, J. C., Howison, C. M., Pagel, M. D., & Cárdenas-Rodríguez, J. (2017). Multislice CEST MRI improves the spatial assessment of tumor pH. Magnetic Resonance in Medicine, 78(1), 97-106. https://doi.org/10.1002/mrm.26348 (A)
[47] Shimolina, L., Potekhina, E., Druzhkova, I., Lukina, M., Dudenkova, V., Belousov, V., Shcheslavskiy, V., Zagaynova, E., & Shirmanova, M. (2022). Fluorescence lifetime-based pH mapping of tumors in vivo using genetically encoded sensor SypHerRed. Biophysical Journal, 121(7), 1156-1165. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2022.02.036 (A)
[48] Ong, T. T., Ang, Z., Verma, R., Koean, R., Tam, J. K. C., & Ding, J. L. (2020). pHLuc, a Ratiometric Luminescent Reporter for in vivo Monitoring of Tumor Acidosis. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 8, 412. https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00412 (F)
[49] Ryan, L. S., Gerberich, J., Haris, U., Nguyen, D., Mason, R. P., & Lippert, A. R. (2020). Ratiometric pH Imaging Using a 1,2-Dioxetane Chemiluminescence Resonance Energy Transfer Sensor in Live Animals. ACS Sensors, 5(9), 2925-2932. https://doi.org/10.1021/acssensors.0c01393 (A)
[50] Zhao, T., Lin, W., Gao, F., Zhao, J., Zhang, J., Di, D., Pei, D., Yang, L., & Hai, J. (2025). Engineering of an Enzyme-Activatable Ratiometric DNA Nanosensor for Spatially Resolved pH Imaging in Ischemic Stroke. Analytical Chemistry, 97(46), 25908-25915. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5c05918 (A)
[51] Zhao, J., Liu, D., Tong, Q., Yuan, J., Hua, Y., Wang, X., Yang, F., & Wu, L. (2026). An Activatable Ratiometric Photoacoustic/Near-Infrared-II Fluorescence Dual-Modal Probe for in vivo Imaging of pH. Analytical Chemistry, 98(29), 21615-21623. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6c02247 (A)

[52] Eubank, T. D., Bobko, A. A., Hoblitzell, E. H., Gencheva, M., Driesschaert, B., & Khramtsov, V. V. (2024). In Vivo Electron Paramagnetic Resonance Molecular Profiling of Tumor Microenvironment upon Tumor Progression to Malignancy in an Animal Model of Breast Cancer. Molecular Imaging and Biology, 26(3), 424-434. https://doi.org/10.1007/s11307-023-01847-0 (A)

[53] Bøgh, N., Hansen, E. S. S., Mariager, C. Ø., Bertelsen, L. B., Ringgaard, S., & Laustsen, C. (2020). Cardiac pH-Imaging With Hyperpolarized MRI. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 7, 603674. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.603674 (F)

[54] Lau, A. Z., Miller, J. J., & Tyler, D. J. (2017). Mapping of intracellular pH in the in vivo rodent heart using hyperpolarized [1-^{13}C]pyruvate. Magnetic Resonance in Medicine, 77(5), 1810-1817. https://doi.org/10.1002/mrm.26260 (F)

[55] Gallagher, F. A., Kettunen, M. I., Day, S. E., Hu, D.-E., Ardenkjær-Larsen, J. H., in 't Zandt, R., Jensen, P. R., Karlsson, M., Golman, K., Lerche, M. H., & Brindle, K. M. (2008). Magnetic resonance imaging of pH in vivo using hyperpolarized ^{13}C-labelled bicarbonate. Nature, 453(7197), 940-943. https://doi.org/10.1038/nature07017 (A)

[56] Chen, J., Hackett, E. P., Singh, J., Kovács, Z., & Park, J. M. (2020). Simultaneous Assessment of Intracellular and Extracellular pH Using Hyperpolarized [1- ^{13}C]Alanine Ethyl Ester. Analytical Chemistry, 92(17), 11681-11686. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01568 (A)

[57] Korenchan, D. E., Gordon, J. W., Subramaniam, S., Sriram, R., Baligand, C., VanCriekinge, M., Bok, R., Vigneron, D. B., Wilson, D. M., Larson, P. E. Z., Kurhanewicz, J., & Flavell, R. R. (2019). Using bidirectional chemical exchange for improved hyperpolarized [^{13}C]bicarbonate pH imaging. Magnetic Resonance in Medicine, 82(3), 959-972. https://doi.org/10.1002/mrm.27780 (A)

[58] Mu, C., Liu, X., Kim, Y., Riselli, A., Korenchan, D. E., Bok, R. A., Delos Santos, R., Sriram, R., Qin, H., Nguyen, H., Gordon, J. W., Slater, J., Larson, P. E. Z., Vigneron, D. B., Kurhanewicz, J., Wilson, D. M., & Flavell, R. R. (2023). Clinically Translatable Hyperpolarized ^{13}C Bicarbonate pH Imaging Method for Use in Prostate Cancer. ACS Sensors, 8(11), 4042-4054. https://doi.org/10.1021/acssensors.3c00851 (F)

[59] Jalal, N. R., Madrakian, T., Ahmadi, M., Afkhami, A., Khalili, S., Bahrami, M., & Roshanaei, M. (2024). Wireless wearable potentiometric sensor for simultaneous determination of pH, sodium and potassium in human sweat. Scientific Reports, 14(1), 11526. https://doi.org/10.1038/s41598-024-62236-3 (F)

[60] Cho, N. S., Hagiwara, A., Yao, J., Nathanson, D. A., Prins, R. M., Wang, C., Raymond, C., Desousa, B. R., Divakaruni, A., Morrow, D. H., Nghiemphu, P. L., Lai, A., Liau, L. M., Everson, R. G., Salamon, N., Pope, W. B., Cloughesy, T. F., & Ellingson, B. M. (2023). Amine-weighted chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging in brain tumors. NMR in Biomedicine, 36(6), e4785. https://doi.org/10.1002/nbm.4785 (A)

[61] Schüre, J.-R., Shrestha, M., Breuer, S., Deichmann, R., Hattingen, E., Wagner, M., & Pilatus, U. (2019). The pH sensitivity of APT-CEST using phosphorus spectroscopy as a reference method. NMR in Biomedicine, 32(11), e4125. https://doi.org/10.1002/nbm.4125 (A)

[62] Wu, Y., & Sun, P. Z. (2023). Demonstration of pH imaging in acute stroke with endogenous ratiometric chemical exchange saturation transfer magnetic resonance imaging at 2 ppm. NMR in Biomedicine, 36(3), e4850. https://doi.org/10.1002/nbm.4850 (A)

[63] Mu, C., Liu, X., Riselli, A., Slater, J., Escobar, E., Dang, D., Drapeau, S., Delos Santos, R., Andosca, S., Nguyen, H., Larson, P. E. Z., Bok, R., Vigneron, D. B., Kurhanewicz, J., Wilson, D. M., & Flavell, R. R. (2024). Protocol for producing hyperpolarized ^{13}C-bicarbonate for clinical MRI of extracellular pH in aggressive tumors. STAR Protocols, 5(3), 103091. https://doi.org/10.1016/j.xpro.2024.103091 (F)

[64] Brück, J., Schauenburg, D., Kuan, S. L., Göttert, S., Klasen, B., Frommberger, V., Jalal, K. E., Boui, N., Kwiatkowski, A., Schake, L., Bopp, T., Bohn, T., Weil, T., Schreckenberger, M., & Miederer, M. (2026). Non-invasive visualization of pH changes within the tumor-micro-environment by positron emission tomography. EJNMMI Research, 16(1), 38. https://doi.org/10.1186/s13550-026-01383-2 (F)

[65] Bhatt, G. C., Krishnamurthy, S., Sinha, A., Mittal, A., Kumar, M., Vijay, N., Deepthi, B., Athira, P., Aparna, K. V., Thergaonkar, R., Pakhare, A., Krishnasamy, S., Yadav, M., Mishra, K., Dhingra, B., Singh,

K., Kumar, A., Kumar, A., Sharma, T., … Bagga, A. (2026). Clinical and genetic spectrum of distal renal tubular acidosis in children: findings from Indian tubular disorders registry. Pediatric Nephrology. https://doi.org/10.1007/s00467-026-07505-1 (A)

[66] Giaccari, M., Veligratli, F., Hayes, W., Topaloglu, R., Ozdemir, G., Ruggiero, B., Boyer, O., Knebelmann, B., Nedelec, Y., Fila, M., Hemery, F., Atmis, B., Bayazit, A. K., Bertholet-Thomas, A., Lemoine, S., Papizh, S., Prikhodina, L., Aksu, B., La Scola, C., … Emma, F. (2026). The European distal renal tubular acidosis registry: a 5-year analysis. Nephrology Dialysis Transplantation, 41(10), 1839-1848. https://doi.org/10.1093/ndt/gfag051 (A)

[67] Zhou, H., Abdulnour-Nakhoul, S., Hamm, L. L., & Nakhoul, N. L. (2026). Mutations in ammonia transporter RhBG that impair NH_3/NH_4^+ transport in patients with chronic kidney disease. The Journal of Physiology, 604(5), 2302-2335. https://doi.org/10.1113/jp288958 (F)

[68] Irrera, P., Consolino, L., Cutrin, J. C., Zöllner, F. G., & Longo, D. L. (2020). Dual assessment of kidney perfusion and pH by exploiting a dynamic CEST-MRI approach in an acute kidney ischemia–reperfusion injury murine model. NMR in Biomedicine, 33(6), e4287. https://doi.org/10.1002/nbm.4287 (A)

[69] Longo, D. L., Cutrin, J. C., Michelotti, F., Irrera, P., & Aime, S. (2017). Noninvasive evaluation of renal pH homeostasis after ischemia reperfusion injury by CEST-MRI. NMR in Biomedicine, 30(7), e3720. https://doi.org/10.1002/nbm.3720 (A)

[70] Chan, J. Y. M., Tan, Y. J., Islahudin, F., & Tan, C. H. H. (2026). Longitudinal impact of sodium bicarbonate therapy on health-related quality of life in pre-dialysis chronic kidney disease with metabolic acidosis: a pragmatic trial in Malaysia. Quality of Life Research, 35(10), 297. https://doi.org/10.1007/s11136-026-04404-8 (A)

[71] Gyawali, C. P., Yadlapati, R., Fass, R., Katzka, D., Pandolfino, J., Savarino, E., Sifrim, D., Spechler, S., Zerbib, F., Fox, M. R., Bhatia, S., de Bortoli, N., Cho, Y. K., Cisternas, D., Chen, C.-L., Cock, C., Hani, A., Remes Troche, J. M., Xiao, Y., … Roman, S. (2024). Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. Gut, 73(2), 361-371. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330616 (F)

[72] Nguyen-Ngo, K., Jafri, K., Majmudar, V. H., Bipat, R., Sykes, W., Pandolfino, J. E., & Tadros, M. (2026). False Positives in Esophageal pH Monitoring: The Pitfalls of Single-Value Interpretation. Diagnostics, 16(20), 3306. https://doi.org/10.3390/diagnostics16203306 (F)

[73] Hashimoto, H., Piskorz, M. M., Olmos, J. I., Arguero, J., Wonaga, A., Guzman, M., Ballerga, E. G., & Olmos, J. A. (2025). Prolonged wireless pH monitoring increases diagnostic yield in patients with reflux symptoms and borderline 24-hour impedance pH. Diseases of the Esophagus, 38(2), doaf030. https://doi.org/10.1093/dote/doaf030 (A)

[74] Litvak, L., Nordgren, R., Lois, A., & Vigneswaran, Y. (2026). Fixed-distance pH probe placement produces systematic bias in reflux detection: the role of esophageal length. Journal of Gastrointestinal Surgery, 30(11), 102578. https://doi.org/10.1016/j.gassur.2026.102578 (A)

[75] Rusu, R. I., Fox, M. R., Sweis, R., Zeki, S., Dunn, J. M., Anggiansah, A., Jafari, J., Learoyd, A., & Wong, T. (2026). The Optimal Duration of pH Monitoring: Testing the Validity of Lyon 2.0 Recommendations for Wireless pH Measurement. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 24(2), 365-374.e7. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.11.009 (A)

[76] Latorre-Rodríguez, A. R., Pidathala, S., Bremner, R. M., & Mittal, S. K. (2025). pHoenix Score: Validation of a Novel Metric to Improve Diagnosis of Gastroesophageal Reflux Disease Using 24-Hour pH Monitoring. Neurogastroenterology & Motility, 37(11), e70147. https://doi.org/10.1111/nmo.70147 (A)

[77] Siboni, S., Mema, J., McCarthy, T., De Maron, R., Schroeder, M. K., Sozzi, M., Riva, C. G., Asti, E., & Prakash Gyawali, C. (2026). Validation of the Milan Score Using Prolonged Wireless PH Monitoring. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 64(2), 177-185. https://doi.org/10.1111/apt.70668 (A)

[78] Geiken, A., Gutman, A. S., Röder, N., Holtmann, L., Graetz, C., Schwarz, K., & Dörfer, C. E. (2025). A new method for continuous in vivo pH measurement in saliva and oral biofilm - a comparative pilot study. Clinical Oral Investigations, 30(1), 23. https://doi.org/10.1007/s00784-025-06703-9 (F)

[79] Matsumura, T., Sonoda, M., Suzuki, T., Hoppo, T., Seki, Y., Ozaki, T., Takahashi, S., Arakawa, H., Iwasaki, M., Ishikawa, T., Kaneko, T., Ohta, Y., Taida, T., Dao, H. V., Kikuchi, A., Okimoto, K., & Kato, J. (2026). Limitations of 24-hour MII-pH monitoring to diagnose functional heartburn: a diagnostic reassessment. Diseases of the Esophagus, 39(2), doag034. https://doi.org/10.1093/dote/doag034 (A)

[80] Patel, D., Mathews, S., van Unen, V., Chan, J. E., Al-Hammadi, N., Borowitz, D., Gelfond, D., & Sellers, Z. M. (2023). Impaired distal colonic pH in adults with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis, 22(2), 290-295. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.12.011 (F)

[81] Kelmanson, I. V., Shokhina, A. G., Kotova, D. A., Pochechuev, M. S., Ivanova, A. D., Kostyuk, A. I., Panova, A. S., Borodinova, A. A., Solotenkov, M. A., Stepanov, E. A., Raevskii, R. I., Moshchenko, A. A., Pak, V. V., Ermakova, Y. G., van Belle, G. J. C., Tarabykin, V., Balaban, P. M., Fedotov, I. V., Fedotov, A. B., … Bilan, D. S. (2021). In vivo dynamics of acidosis and oxidative stress in the acute phase of an ischemic stroke in a rodent model. Redox Biology, 48, 102178. https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.102178 (F)

[82] Li, M.-H., Leng, T.-D., Feng, X.-C., Yang, T., Simon, R. P., & Xiong, Z.-G. (2016). Modulation of Acid-sensing Ion Channel 1a by Intracellular pH and Its Role in Ischemic Stroke. Journal of Biological Chemistry, 291(35), 18370-18383. https://doi.org/10.1074/jbc.m115.713636 (A)

[83] Komilova, N. R., Angelova, P. R., Berezhnov, A. V., Stelmashchuk, O. A., Mirkhodjaev, U. Z., Houlden, H., Gourine, A. V., Esteras, N., & Abramov, A. Y. (2022). Metabolically induced intracellular pH changes activate mitophagy, autophagy, and cell protection in familial forms of Parkinson's disease. The FEBS Journal, 289(3), 699-711. https://doi.org/10.1111/febs.16198 (A)

[84] Momosaka, D., Togao, O., Kikuchi, K., Kikuchi, Y., Wakisaka, Y., & Hiwatashi, A. (2020). Correlations of amide proton transfer-weighted MRI of cerebral infarction with clinico-radiological findings. PLOS ONE, 15(8), e0237358. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237358 (F)

[85] Stovell, M. G., Mada, M. O., Carpenter, T. A., Yan, J.-L., Guilfoyle, M. R., Jalloh, I., Welsh, K. E., Helmy, A., Howe, D. J., Grice, P., Mason, A., Giorgi-Coll, S., Gallagher, C. N., Murphy, M. P., Menon, D. K., Hutchinson, P. J., & Carpenter, K. L. (2020). Phosphorus spectroscopy in acute TBI demonstrates metabolic changes that relate to outcome in the presence of normal structural MRI. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 40(1), 67-84. https://doi.org/10.1177/0271678x18799176 (F) Tuzatish nashri: https://doi.org/10.1177/0271678X19853211.

[86] Zhu, X.-H., Lee, B.-Y., Tuite, P., Coles, L., Sathe, A. G., Chen, C., Cloyd, J., Low, W. C., Steer, C. J., & Chen, W. (2021). Quantitative Assessment of Occipital Metabolic and Energetic Changes in Parkinson's Patients, Using In Vivo ^{31}P MRS-Based Metabolic Imaging at 7T. Metabolites, 11(3), 145. https://doi.org/10.3390/metabo11030145 (F)

[87] Caldwell, H. G., Carr, J. M. J. R., Minhas, J. S., Swenson, E. R., & Ainslie, P. N. (2021). Acid–base balance and cerebrovascular regulation. The Journal of Physiology, 599(24), 5337-5359. https://doi.org/10.1113/jp281517 (A)

[88] Franke, V. L., Kroh, F., Seng, B., Platek, J., Weckesser, N., Schlemmer, H.-P., Ladd, M. E., Bachert, P., Paech, D., & Korzowski, A. (2025). Exploring the ^{31}P chemical shift behavior of high-energy phosphates at 7 T in patients with glioma. Frontiers in Neuroscience, 19, 1638322. https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1638322 (F)

[89] Inserte, J., Aluja, D., Barba, I., Ruiz-Meana, M., Miró, E., Poncelas, M., Vilardosa, Ú., Castellano, J., & Garcia-Dorado, D. (2019). High-fat diet improves tolerance to myocardial ischemia by delaying normalization of intracellular PH at reperfusion. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 133, 164-173. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.06.001 (A)

[90] Ciocci Pardo, A., Díaz, R. G., González Arbeláez, L. F., Pérez, N. G., Swenson, E. R., Mosca, S. M., & Alvarez, B. V. (2018). Benzolamide perpetuates acidic conditions during reperfusion and reduces myocardial ischemia-reperfusion injury. Journal of Applied Physiology, 125(2), 340-352. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00957.2017 (F)

[91] Jiang, K., Su, F., Deng, R., Xu, Y., Qin, A., Yuan, X., Xing, D., Chen, Y., Wang, D., Shen, L., Hwa, J., Hou, L., & Xiang, Y. (2025). Cardiomyocyte-specific NHE1 overexpression confers protection against

myocardial infarction during hyperglycemia. Cardiovascular Diabetology, 24(1), 184. https://doi.org/10.1186/s12933-025-02743-3 (F)

[92] Meng, Z., Kovacs, B., Yan, C., Hölscher, C., Zhazykbayeva, S., Jarkas, O., Zou, C., Cyganek, L., Zorio, E., Braza-Boils, A., Pablo Ochoa, J., Rehbehn, N., Fan, X., Lei, X., Liu, R., Tong, S., Liu, F., Xue, Z., Bober, S. L., … El-Battrawy, I. (2026). SLC4A3-related short QT syndrome assessed in human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes: mechanisms of ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. European Heart Journal, 47(23), 2982-2998. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag068 (A)

[93] Matthews, J. J., Artioli, G. G., Turner, M. D., & Sale, C. (2019). The Physiological Roles of Carnosine and β-Alanine in Exercising Human Skeletal Muscle. Medicine & Science in Sports & Exercise, 51(10), 2098-2108. https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002033 (A)

[94] Orlowski, A., Di Mattia, R. A., & Aiello, E. A. (2025). Intracellular pH Regulation in Ventricular Myocytes: Implications for Cardiac Health and Disease. Circulation Research, 136(12), 1636-1656. https://doi.org/10.1161/circresaha.125.325386 (A)

[95] Kandilci, H. B., Richards, M. A., Fournier, M., Şimşek, G., Chung, Y. J., Lakhal-Littleton, S., & Swietach, P. (2021). Cardiomyocyte Na^+/H^+ Exchanger-1 Activity Is Reduced in Hypoxia. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 7, 617038. https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.617038 (F)

[96] Espejo, M. S., Orlowski, A., Sørensen, T. M., Matchkov, V. V., Aiello, E. A., & Boedtkjer, E. (2025). Loss of Na^+, HCO_3^-–Cotransporter NBCn1 Inhibits Net Acid Extrusion in the Atria and Causes Hypertension-Associated Cardiac Hypertrophy. Acta Physiologica, 241(8), e70078. https://doi.org/10.1111/apha.70078 (F)

[97] Milliken, A. S., Ciesla, J. H., Nadtochiy, S. M., & Brookes, P. S. (2023). Distinct effects of intracellular vs. extracellular acidic pH on the cardiac metabolome during ischemia and reperfusion. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 174, 101-114. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2022.11.008 (A/P)

[98] Pezzulo, A. A., Tang, X. X., Hoegger, M. J., Abou Alaiwa, M. H., Ramachandran, S., Moninger, T. O., Karp, P. H., Wohlford-Lenane, C. L., Haagsman, H. P., van Eijk, M., Bánfi, B., Horswill, A. R., Stoltz, D. A., McCray, P. B., Welsh, M. J., & Zabner, J. (2012). Reduced airway surface pH impairs bacterial killing in the porcine cystic fibrosis lung. Nature, 487(7405), 109-113. https://doi.org/10.1038/nature11130 (F)

[99] Schultz, A., Puvvadi, R., Borisov, S. M., Shaw, N. C., Klimant, I., Berry, L. J., Montgomery, S. T., Nguyen, T., Kreda, S. M., Kicic, A., Noble, P. B., Button, B., & Stick, S. M. (2017). Airway surface liquid pH is not acidic in children with cystic fibrosis. Nature Communications, 8(1), 1409. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00532-5 (F)

[100] Benedetto, R., Centeio, R., Ousingsawat, J., Schreiber, R., Janda, M., & Kunzelmann, K. (2020). Transport properties in CFTR−/− knockout piglets suggest normal airway surface liquid pH and enhanced amiloride-sensitive Na^+ absorption. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology, 472(10), 1507-1519. https://doi.org/10.1007/s00424-020-02440-y (F)

[101] Davis, M. D., Smith, L., Zhao, Y., Rahman, R. A., Khalid, F., Chmiel, J., Boyne, K., Daniels, I. A., Gaston, B., & Marozkina, N. (2026). Human Nasal and Bronchial Epithelium in Cystic Fibrosis: Differences in Expression of Airway pH Regulatory Proteins. Pediatric Pulmonology, 61(8), e71784. https://doi.org/10.1002/ppul.71784 (F)

[102] Rehman, T., & Welsh, M. J. (2023). Inflammation as a Regulator of the Airway Surface Liquid pH in Cystic Fibrosis. Cells, 12(8), 1104. https://doi.org/10.3390/cells12081104 (F)

[103] Thornell, I. M., Rehman, T., Pezzulo, A. A., & Welsh, M. J. (2020). Paracellular bicarbonate flux across human cystic fibrosis airway epithelia tempers changes in airway surface liquid pH. The Journal of Physiology, 598(19), 4307-4320. https://doi.org/10.1113/jp280120 (A)

[104] Kim, D., Liao, J., Scales, N. B., Martini, C., Luan, X., Abu-Arish, A., Robert, R., Luo, Y., McKay, G. A., Nguyen, D., Tewfik, M. A., Poirier, C. D., Matouk, E., Ianowski, J. P., Frenkiel, S., & Hanrahan, J. W. (2021). Large pH oscillations promote host defense against human airways infection. Journal of Experimental Medicine, 218(4), e20201831. https://doi.org/10.1084/jem.20201831 (F)

[105] Morrison, C. B., Shaffer, K. M., Araba, K. C., Markovetz, M. R., Wykoff, J. A., Quinney, N. L., Hao, S., Delion, M. F., Flen, A. L., Morton, L. C., Liao, J., Hill, D. B., Drumm, M. L., O'Neal, W. K., Kesimer, M., Gentzsch, M., & Ehre, C. (2022). Treatment of cystic fibrosis airway cells with CFTR modulators reverses aberrant mucus properties via hydration. European Respiratory Journal, 59(2), 2100185. https://doi.org/10.1183/13993003.00185-2021 (A)

[106] Tang, X. X., Ostedgaard, L. S., Hoegger, M. J., Moninger, T. O., Karp, P. H., McMenimen, J. D., Choudhury, B., Varki, A., Stoltz, D. A., & Welsh, M. J. (2016). Acidic pH increases airway surface liquid viscosity in cystic fibrosis. Journal of Clinical Investigation, 126(3), 879-891. https://doi.org/10.1172/jci83922 (F)

[107] Abou Alaiwa, M. H., Launspach, J. L., Grogan, B., Carter, S., Zabner, J., Stoltz, D. A., Singh, P. K., McKone, E. F., & Welsh, M. J. (2018). Ivacaftor-induced sweat chloride reductions correlate with increases in airway surface liquid pH in cystic fibrosis. JCI Insight, 3(15), e121468. https://doi.org/10.1172/jci.insight.121468 (F)

[108] Skinner, W. H., Robinson, N., Hardisty, G. R., Gray, R. D., & Campbell, C. J. (2024). SERS Microsensors for the Study of pH Regulation in Cystic Fibrosis Patient-Derived Airway Cultures. ACS Sensors, 9(5), 2550-2557. https://doi.org/10.1021/acssensors.4c00279 (F)

[109] Delpiano, L., Rodenburg, L. W., Burke, M., Nelson, G., Amatngalim, G. D., Beekman, J. M., & Gray, M. A. (2023). Dynamic regulation of airway surface liquid pH by TMEM16A and SLC26A4 in cystic fibrosis nasal epithelia with rare mutations. Proceedings of the National Academy of Sciences, 120(47), e2307551120. https://doi.org/10.1073/pnas.2307551120 (F)

[110] Rehman, T., Karp, P. H., Thurman, A. L., Mather, S. E., Jain, A., Cooney, A. L., Sinn, P. L., Pezzulo, A. A., Duffey, M. E., & Welsh, M. J. (2022). WNK Inhibition Increases Surface Liquid pH and Host Defense in Cystic Fibrosis Airway Epithelia. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 67(4), 491-502. https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0172oc (F)

[111] Kreißl, S., Hendler, S., Akmatov, M. K., von Meien, M., Range, U., Pessler, F., & Vogelberg, C. (2021). Reduced Exhaled Breath Condensate pH and Severity of Allergic Sensitization Predict School Age Asthma. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice, 9(4), 1570-1577. https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.10.058 (A)

[112] Rama, T. A., Paciência, I., Cavaleiro Rufo, J., Silva, D., Cunha, P., Severo, M., Padrão, P., Moreira, P., Delgado, L., & Moreira, A. (2021). Exhaled breath condensate pH determinants in school-aged children: A population-based study. Pediatric Allergy and Immunology, 32(7), 1474-1481. https://doi.org/10.1111/pai.13564 (A)

[113] Li, J., Yao, S., Zimny, S., Koob, D., Jin, H., Wimmer, R., Denk, G., Tuo, B., & Hohenester, S. (2024). The acidic microenvironment in the perisinusoidal space critically determines bile salt-induced activation of hepatic stellate cells. Communications Biology, 7(1), 1591. https://doi.org/10.1038/s42003-024-07192-4 (F)

[114] Sjøgaard-Frich, L. M., Henriksen, M. S., Lam, S. M., Birkbak, F. J., Czaplinska, D., Flinck, M., & Pedersen, S. F. (2024). NHE1 regulation in NAFLD in vitro contributes to hepatocyte injury and HSC crosstalk. Journal of Endocrinology, 263(2), e240099. https://doi.org/10.1530/joe-24-0099 (A)

[115] Marrone, G., De Chiara, F., Böttcher, K., Levi, A., Dhar, D., Longato, L., Mazza, G., Zhang, Z., Marrali, M., Fernández-Iglesias, A., Hall, A., Luong, T. V., Viollet, B., Pinzani, M., & Rombouts, K. (2018). The adenosine monophosphate–activated protein kinase–vacuolar adenosine triphosphatase–pH axis: A key regulator of the profibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells. Hepatology, 68(3), 1140-1153. https://doi.org/10.1002/hep.30029 (A)

[116] Sukarni, S., Jais, S., Haryanto, H., Aminuddin, M., Mukai, K., Okuwa, M., & Oe, M. (2026). Optimal Wound pH and Related Factors in the Healing Process of Diabetes-Related Foot Ulcer: A Prospective Observational Study. Health Science Reports, 9(3), e72079. https://doi.org/10.1002/hsr2.72079 (F)

[117] Li, T., & Tuo, B. (2020). Pathophysiology of hepatic Na^+/H^+ exchange (Review). Experimental and Therapeutic Medicine, 20(2), 1220-1229. https://doi.org/10.3892/etm.2020.8888 (F)

[118] Dong, S., Shewarega, A., Chapiro, J., Cai, Z., Hyder, F., Coman, D., & Duncan, J. S. (2024). High-resolution extracellular pH imaging of liver cancer with multiparametric MR using Deep Image Prior. NMR in Biomedicine, 37(8), e5145. https://doi.org/10.1002/nbm.5145 (A)
[119] Ma, Y.-J., High, R. A., Tang, Q., Wan, L., Jerban, S., Du, J., & Chang, E. Y. (2019). AcidoCEST-UTE MRI for the Assessment of Extracellular pH of Joint Tissues at 3 T. Investigative Radiology, 54(9), 565-571. https://doi.org/10.1097/rli.0000000000000576 (A)
[120] Lombardi, A. F., Ma, Y., Jang, H., Jerban, S., Tang, Q., Searleman, A. C., Meyer, R. S., Du, J., & Chang, E. Y. (2022). AcidoCEST-UTE MRI Reveals an Acidic Microenvironment in Knee Osteoarthritis. International Journal of Molecular Sciences, 23(8), 4466. https://doi.org/10.3390/ijms23084466 (F) Tuzatish nashri: https://doi.org/10.3390/ijms241512346.
[121] Sukarni, S., Aminuddin, M., Kunimitsu, M., Mukai, K., Okuwa, M., Haryanto, H., Jais, S., & Oe, M. (2025). Trigona honey effect on wound pH and healing in diabetes-related foot ulcers: A case series. Complementary Therapies in Clinical Practice, 59, 101975. https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2025.101975 (A)
[122] Groessl, S., Kalis, R., Snaebjornsson, M. T., Wambach, L., Haider, J., Andersch, F., Schulze, A., Palm, W., & Zuber, J. (2025). Acidosis orchestrates adaptations of energy metabolism in tumors. Science, 390(6769), eadp7603. https://doi.org/10.1126/science.adp7603 (A)
[123] Severin, M., Hansen, R. K., Rolver, M. G., Hels, T., Maeda, K., Pardo, L. A., & Pedersen, S. F. (2025). Tumor acidosis supports cancer cell lipid uptake via a rapid transporter-independent mechanism. Journal of Cell Science, 138(10), jcs263688. https://doi.org/10.1242/jcs.263688 (A)
[124] Bång-Rudenstam, A., Cerezo-Magaña, M., Horvath, M., Talbot, H., Gustafsson, E., Jonathan, S., Chakraborty, C., Nissen, I., Gonçalves de Oliveira, K., Boukredine, A., Beyer, S., Perez, J. E., Johansson, M. C., Kjellén, L., Tykesson, E., Malmström, A., van Kuppevelt, T. H., Forsberg-Nilsson, K., Esko, J. D., … Belting, M. (2026). Tumour acidosis remodels the glycocalyx to control lipid scavenging and ferroptosis. Nature Cell Biology, 28(3), 567-580. https://doi.org/10.1038/s41556-026-01879-y (F)
[125] Harmon, C., Robinson, M. W., Hand, F., Almuaili, D., Mentor, K., Houlihan, D. D., Hoti, E., Lynch, L., Geoghegan, J., & O'Farrelly, C. (2019). Lactate-Mediated Acidification of Tumor Microenvironment Induces Apoptosis of Liver-Resident NK Cells in Colorectal Liver Metastasis. Cancer Immunology Research, 7(2), 335-346. https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-18-0481 (F)
[126] Oluwatola, O., Bazargan, S., Irrera, P., Chang, D., Thomas, A., Blauvelt, J., Beatty, M., Hall, M., Whelan, C. J., Estrella, V., Rejniak, K. A., Poch, M., Fitzsimmons, N., Beal, R., Ibrahim-Hashim, A., & Pilon-Thomas, S. (2026). Transdermal bicarbonate buffer therapy increases intratumoral pH and elicits antitumor responses in bladder cancer. Frontiers in Immunology, 17, 1706250. https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1706250 (F)
[127] Chen, C., Wang, X., Yang, T., Yuan, X., Liang, N., Yang, Y., Yang, X., Pang, Y., Zhao, Y., & Li, C. (2026). The pH perspective of cancer: From warburg's misconception to therapeutic targeting of pH regulating proteins. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 217, 105051. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.105051 (A)
[128] Hulikova, A., & Swietach, P. (2026). Using Mathematical Modeling of Tumor Metabolism to Predict the Magnitude, Composition, and Hypoxic Interactions of Microenvironment Acidosis. BioEssays, 48(1), e70101. https://doi.org/10.1002/bies.70101 (F)
[129] Lombardi, A. F., Wong, J. H., High, R., Ma, Y., Jerban, S., Tang, Q., Du, J., Frost, P., Pagel, M. D., & Chang, E. Y. (2021). AcidoCEST MRI Evaluates the Bone Microenvironment in Multiple Myeloma. Molecular Imaging and Biology, 23(6), 865-873. https://doi.org/10.1007/s11307-021-01611-2 (A)
[130] Corrado, A., Lorito, N., Anemone, A., Carella, A., Villano, D., Pirotta, E., Gammaraccio, F., Subbiani, A., Bacci, M., Dastrù, W., Morandi, A., & Longo, D. L. (2025). In vivo imaging of the spatial heterogeneity of intratumoral acidosis (pH) as a marker of the metastatic phenotype in breast cancer. Breast Cancer Research, 27(1), 112. https://doi.org/10.1186/s13058-025-02065-y (F)
[131] Lee, C.-J., Yun, H.-J., Jang, T.-Y., Jeon, S.-E., Cho, Y.-H., Lim, D.-Y., Han, E.-J., Kong, S.-Y., & Nam, J.-S. (2026). The dysadherin/carbonic anhydrase 9 axis shapes an acidic tumor microenvironment to

promote colorectal cancer progression. Signal Transduction and Targeted Therapy, 11(1), 19. https://doi.org/10.1038/s41392-025-02543-x (F)

[132] Christiansen, F. B., Novella, E. S., Lindemann, A. V., Cordes, J. F. H., & Pedersen, S. F. (2026). T Cell Dysfunction in the Acidic Tumor Microenvironment. Acta Physiologica, 242(6), e70260. https://doi.org/10.1111/apha.70260 (A)

[133] Rahman, M. A., Yadab, M. K., & Ali, M. M. (2024). Emerging Role of Extracellular pH in Tumor Microenvironment as a Therapeutic Target for Cancer Immunotherapy. Cells, 13(22), 1924. https://doi.org/10.3390/cells13221924 (F)

[134] Chen, F., Cai, X., Zhou, Q., Huang, Z., Wang, J., Kang, R., Tang, D., & Liu, J. (2026). Compartmental pH regulation in cancer and antitumor immunity: therapeutic opportunities and challenges. Apoptosis, 31(8), 197. https://doi.org/10.1007/s10495-026-02408-w (F)

[135] Buyse, C., Joudiou, N., Warscotte, A., Richiardone, E., Mignion, L., Corbet, C., & Gallez, B. (2022). Evaluation of Syrosingopine, an MCT Inhibitor, as Potential Modulator of Tumor Metabolism and Extracellular Acidification. Metabolites, 12(6), 557. https://doi.org/10.3390/metabo12060557 (F)

[136] Steinkamp, P. J., Voskuil, F. J., van der Vegt, B., Doff, J. J., Schepman, K.-P., de Visscher, S. A. H. J., Kelder, W., Jayalakshmi, Y., Gao, J., Sumer, B. D., van Dam, G. M., & Witjes, M. J. H. (2021). A Standardized Framework for Fluorescence-Guided Margin Assessment for Head and Neck Cancer Using a Tumor Acidosis Sensitive Optical Imaging Agent. Molecular Imaging and Biology, 23(6), 809-817. https://doi.org/10.1007/s11307-021-01614-z (F)

[137] Lindeman, L. R., Jones, K. M., High, R. A., Howison, C. M., Shubitz, L. F., & Pagel, M. D. (2019). Differentiating lung cancer and infection based on measurements of extracellular pH with acidoCEST MRI. Scientific Reports, 9(1), 13002. https://doi.org/10.1038/s41598-019-49514-1 (F)

[138] Chen, M., Chen, C., Shen, Z., Zhang, X., Chen, Y., Lin, F., Ma, X., Zhuang, C., Mao, Y., Gan, H., Chen, P., Zong, X., & Wu, R. (2017). Extracellular pH is a biomarker enabling detection of breast cancer and liver cancer using CEST MRI. Oncotarget, 8(28), 45759-45767. https://doi.org/10.18632/oncotarget.17404 (F)

[139] High, R. A., Randtke, E. A., Jones, K. M., Lindeman, L. R., Ma, J. C., Zhang, S., LeRoux, L. G., & Pagel, M. D. (2019). Extracellular acidosis differentiates pancreatitis and pancreatic cancer in mouse models using acidoCEST MRI. Neoplasia, 21(11), 1085-1090. https://doi.org/10.1016/j.neo.2019.09.004 (F)

[140] Longo, D. L., Bartoli, A., Consolino, L., Bardini, P., Arena, F., Schwaiger, M., & Aime, S. (2016). In Vivo Imaging of Tumor Metabolism and Acidosis by Combining PET and MRI-CEST pH Imaging. Cancer Research, 76(22), 6463-6470. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-16-0825 (A)

[141] Korenchan, D. E., Bok, R., Sriram, R., Liu, K., Santos, R. D., Qin, H., Lobach, I., Korn, N., Wilson, D. M., Kurhanewicz, J., & Flavell, R. R. (2019). Hyperpolarized in vivo pH imaging reveals grade-dependent acidification in prostate cancer. Oncotarget, 10(58), 6096-6110. https://doi.org/10.18632/oncotarget.27225 (F)

[142] Tapponi, S., Yusuf, A., Alsaafin, F., & Hussain, Z. (2025). Breaking barriers with pH-responsive nanocarriers: a new frontier in precision oncology. International Journal of Pharmaceutics, 682, 125931. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125931 (A)

[143] Liu, Y., Si, L., Jiang, Y., Jiang, S., Zhang, X., Li, S., Chen, J., & Hu, J. (2025). Design of pH-Responsive Nanomaterials Based on the Tumor Microenvironment. International Journal of Nanomedicine, Volume 20, 705-721. https://doi.org/10.2147/ijn.s504629 (F)

[144] Jardim-Perassi, B. V., Irrera, P., Oluwatola, O. E., Abrahams, D., Estrella, V. C., Ordway, B., Byrne, S. R., Ojeda, A. A., Whelan, C. J., Kim, J., Beatty, M. S., Damgaci-Erturk, S., Longo, D. L., Gaspar, K. J., Siegers, G. M., Centeno, B. A., Lau, J. Y. C., Pilon-Thomas, S. A., Ibrahim-Hashim, A., & Gillies, R. J. (2024). L-DOS47 Elevates Pancreatic Cancer Tumor pH and Enhances Response to Immunotherapy. Biomedicines, 12(2), 461. https://doi.org/10.3390/biomedicines12020461 (F)

[145] Li, F., Su, K., Riaz, F., Liu, C., Wei, P., Li, X., Zhang, K., Zhao, T., Xu, W., Zhao, X., Lu, W. W., Yang, Q., Zhao, L., Pan, F., & Pan, H. (2026). pH-neutralization strategy to suppress GPCR68

spatiotemporally activates T cells and enhances anti-tumor immunity. Bioactive Materials, 61, 601-621. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2026.02.039 (A)

[146] 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(6), 1381-1390. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-15-1743 (A) Tuzatish nashri: https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0559.

[147] Tran, R. L., Li, T., de la Cerda, J., Schuler, F. W., Khaled, A. S., Pudakalakatti, S., Bhattacharya, P. K., Sinharay, S., & Pagel, M. D. (2025). Potentiation of immune checkpoint blockade with a pH-sensitizer as monitored in two pre-clinical tumor models with acidoCEST MRI. British Journal of Cancer, 132(8), 744-753. https://doi.org/10.1038/s41416-025-02962-1 (A)

[148] Dhakan, C., Anemone, A., Ventura, V., Carella, A., Corrado, A., Pirotta, E., Villano, D., Romdhane, F., Gammaraccio, F., Aime, S., & Longo, D. L. (2023). Assessing the Therapeutic Efficacy of Proton Transport Inhibitors in a Triple-Negative Breast Cancer Murine Model with Magnetic Resonance Imaging–Chemical Exchange Saturation Transfer Tumor pH Imaging. Metabolites, 13(11), 1161. https://doi.org/10.3390/metabo13111161 (F)

[149] 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(6), 2260-2268. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-5575 (A)

[150] Gong, J., Huang, H., Gao, M., Ruan, Y., Chen, R., Li, Y., Wang, S., & Sun, X. (2026). Reshape Intracellular/Extracellular pH for Enhanced Nanocatalytic Ferroptosis and cGAS-STING Activation Induced Immunotherapy. Small, 22(9), e10253. https://doi.org/10.1002/smll.202510253 (A)

[151] Yang, W., Wang, C., Yu, C., Jiang, N., Yu, B., Ni, Y., Ni, C., Feng, L., & Zhang, L. (2026). pH-regulating Lipiodol Pickering emulsions enhance transarterial embolization therapy via inducing ferroptosis and activating antitumor immunity. Cell Reports Medicine, 7(3), 102662. https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2026.102662 (F)

[152] Qin, J., He, Y., Yang, Y., Jiao, Y., Liu, Z., Xie, Y., Lu, W., Liu, M., Zhao, Z., Cai, D., & Wang, G. (2026). Spatially programmed Fe and Pt electrode-driven electrochemistry reconditions the tumor microenvironment and sensitizes triple-negative breast cancer to PD-1 Blockade. Frontiers in Oncology, 16, 1819923. https://doi.org/10.3389/fonc.2026.1819923 (F)

[153] Mu, M., Zhang, M., Liu, J., Ren, K., Liu, H., Yip, L., Guo, K., Teng, F., Dong, J., Xu, X., Leong, D. T., & Sun, X. (2025). Real-time magnetic resonance visualization of tumor acidosis as a precognition indicator of therapeutic efficacy. Bioactive Materials, 52, 63-72. https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2025.05.033 (F)

[154] Wang, L., Bai, J., Chen, X., Liu, H., Shi, J., Peng, W., Weng, J., Zhi, W., & Wang, J. (2026). Novel oral pH-responsive dual-targeted nanogels for precision therapy of colorectal cancer. Journal of Materials Chemistry B, 14(7), 2157-2176. https://doi.org/10.1039/d5tb02238j (A)

[155] Jin, G., Yang, Z., Wang, L., Zhang, S., Lin, S., Bi, Z., Yu, B., Su, Y., Xiang, S., Veselova, I. A., Liu, H., Li, F., Wu, S., Li, M., Chen, X., & Lv, S. (2026). pH-responsive polymeric-peptide complex enhances tumor immunogenic cell death by membrane disruption. Journal of Controlled Release, 392, 114660. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2026.114660 (A)

[156] Di Iorio, B. R., Bellasi, A., Raphael, K. L., Santoro, D., Aucella, F., Garofano, L., Ceccarelli, M., Di Lullo, L., Capolongo, G., Di Iorio, M., Guastaferro, P., Capasso, G., & UBI Study Group. (2019). Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. Journal of Nephrology, 32(6), 989-1001. https://doi.org/10.1007/s40620-019-00656-5 (F) Tuzatish nashri: https://doi.org/10.1007/s40620-020-00742-z.

[157] Gu, F., You, Z., Hawkins, N., Reddin, R., Hamour, R., Shapiro, A., Coughlan, C., Seals, D., Furgeson, S., Dixon, A., Nowak, K. L., & Kendrick, J. (2025). Effects of sodium bicarbonate therapy on cognitive and

cerebrovascular function in midlife and older adults with chronic kidney disease: a pilot randomized trial. BMC Nephrology, 26(1), 454. https://doi.org/10.1186/s12882-025-04388-6 (F)

[158] Ngupis, N., Satirapoj, B., Tangwonglert, T., Supasyndh, O., Thimachai, P., & Siriwattanasit, N. (2025). Effect of oral sodium bicarbonate supplementation on urine TGF-$\boldsymbol{\beta}$ in normal serum bicarbonate CKD, a randomized controlled trial. Scientific Reports, 15(1), 22319. https://doi.org/10.1038/s41598-025-03733-x (F)

[159] Islampanah, M., Karami, S., Salehi, S., Akbari, A., Noradini, A., Tafazolimoghadam, A., Yousefi, S., & Pirzad, S. (2026). Veverimer in treating metabolic acidosis in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. BMC Nephrology, 27(1), 144. https://doi.org/10.1186/s12882-026-04821-4 (F)

[160] Jung, B., Jabaudon, M., De Jong, A., Bitker, L., Audard, J., Klouche, K., Sarton, B., Guitton, C., Lasocki, S., Rieu, B., Canet, E., Jeantrelle, C., Roquilly, A., Mayaux, J., Verdonk, F., Pottecher, J., Ferrandiere, M., Riu, B., Garcon, P., … BICARICU-2 Study Group. (2025). Sodium Bicarbonate for Severe Metabolic Acidemia and Acute Kidney Injury: The BICARICU-2 Randomized Clinical Trial. JAMA, 334(22), 2000–2010. https://doi.org/10.1001/jama.2025.20231 (F)

[161] Sorohan, B. M., Obrișcă, B., Jurubiță, R., Lupușoru, G., Achim, C., Andronesi, A., Frățilă, G., Berechet, A., Micu, G., & Ismail, G. (2024). Sodium citrate versus sodium bicarbonate for metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease: A randomized controlled trial. Medicine, 103(10), e37475. https://doi.org/10.1097/md.0000000000037475 (F)

[162] Jaber, S., Paugam, C., Futier, E., Lefrant, J.-Y., Lasocki, S., Lescot, T., Pottecher, J., Demoule, A., Ferrandière, M., Asehnoune, K., Dellamonica, J., Velly, L., Abback, P.-S., de Jong, A., Brunot, V., Belafia, F., Roquilly, A., Chanques, G., Muller, L., … BICAR-ICU Study Group. (2018). Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. The Lancet, 392(10141), 31-40. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31080-8 (A) Tuzatish nashri: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33040-X.

[163] Buyse, C., Joudiou, N., Corbet, C., Feron, O., Mignion, L., Flament, J., & Gallez, B. (2021). Impact of Inhibition of the Mitochondrial Pyruvate Carrier on the Tumor Extracellular pH as Measured by CEST-MRI. Cancers, 13(17), 4278. https://doi.org/10.3390/cancers13174278 (F)

[164] Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., … Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, 372, n71. https://doi.org/10.1136/bmj.n71

[165] Whiting, P. F., Tomlinson, E., Rutjes, A. W. S., Davenport, C. F., Yang, B., Westwood, M. E., Takwoingi, Y., Reitsma, J. B., Hyde, C., Bossuyt, P. M. M., Deeks, J. J., Leeflang, M. M. G., & Mallett, S. (2026). QUADAS-3: A revised tool for the quality assessment of diagnostic test accuracy studies. Annals of Internal Medicine, 179(4), 548–555. https://doi.org/10.7326/ANNALS-25-02104

[166] Schünemann, H. J., Higgins, J. P., Vist, G. E., Glasziou, P., Akl, E. A., Skoetz, N., & Guyatt, G. H. (2024). Chapter 14: Completing Summary of findings tables and grading the certainty of the evidence. In J. P. T. Higgins et al. (Eds.), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (version 6.5; chapter updated August 2023). Cochrane. https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-14

[167] Maintz, D., Heindel, W., Kugel, H., Jaeger, R., & Lackner, K. J. (2002). Phosphorus-31 MR spectroscopy of normal adult human brain and brain tumours. NMR in Biomedicine, 15(1), 18–27. https://doi.org/10.1002/nbm.735 (A)

[168] Korzowski, A., Weinfurtner, N., Mueller, S., Breitling, J., Görke, S., Schlemmer, H.-P., Ladd, M. E., Paech, D., & Bachert, P. (2020). Volumetric mapping of intra- and extracellular pH in the human brain using

^{31}P MRSI at 7T. Magnetic Resonance in Medicine, 84(4), 1707–1723. https://doi.org/10.1002/mrm.28255 (F)

[169] Mürdter, T. E., Friedel, G., Backman, J. T., McClellan, M., Schick, M., Gerken, M., Bosslet, K., Fritz, P., Toomes, H., Kroemer, H. K., & Sperker, B. (2002). Dose optimization of a doxorubicin prodrug (HMR 1826) in isolated perfused human lungs: Low tumor pH promotes prodrug activation by beta-glucuronidase. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 301(1), 223–228. https://doi.org/10.1124/jpet.301.1.223 (A)

[170] Toft, N. J., Axelsen, T. V., Pedersen, H. L., Mele, M., Burton, M., Balling, E., Johansen, T., Thomassen, M., Christiansen, P. M., & Boedtkjer, E. (2021). Acid-base transporters and pH dynamics in human breast carcinomas predict proliferative activity, metastasis, and survival. eLife, 10, e68447. https://doi.org/10.7554/eLife.68447 (F)

[171] Voss, N. C. S., Kold-Petersen, H., Henningsen, M. B., Homilius, C., & Boedtkjer, E. (2019). Upregulated Na^+/H^+-exchange protects human colon cancer tissue against intracellular acidification. BioMed Research International, 2019, 3702783. https://doi.org/10.1155/2019/3702783 (F)