Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

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

KASALLIKLARGA TASHXIS QO'YISHDA pH DAN FOYDALANISH

Ibrohim Rahmonovich Asqarov
Andijon davlat universiteti Kimyo kafedrasi professori, kimyo fanlari doktori, O'zbekistonda xizmat ko'rsatgan ixtirochi, O'zbekiston TABOBAT Akademiyasi raisi
https://orcid.org/0000-0003-1625-0330
Obidjon Shaxabidinovich Abdulloyev
Andijon davlat universiteti Tabiiy birikmalar va oziq-ovqat kimyosi kafedrasi mudiri, kimyo fanlari doktori (DSc), professor, O'zbekiston Tabobat akademiyasi a'zosi
https://orcid.org/0000-0003-2289-1273
Barno Ibragimovna Xolmirzayeva
«Oltin vodiy tabiati» shifoxonasi Mutahassis
https://orcid.org/0009-0002-9888-4491

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

Kalit so'zlar: pH muvozanati (gomeostazi); hujayradan tashqari atsidoz; elektrokimyoviy sensor; optik sensor; ^{31}P-MRS; acidoCEST MRT; giperpolyarizatsiyalangan MRT; o'sma mikromuhiti; saraton diagnostikasi; pHga sezgir dori tashuvchi.

Annotatsiya

Maqsad. Organ va to'qimalarda pHni o'lchash texnologiyalari, mahalliy va tizimli kislota-asos o'zgarishlarining kasalliklar bilan bog'liqligi hamda saraton diagnostikasi va davolashdagi amaliy imkoniyatlarini baholash.

Usullar. 2016–2026 yillardagi ishlarga ustuvorlik berilgan maqsadli adabiyot qidiruvi, fundamental manbalar, DOI bo'yicha bibliografik tekshiruv va birlamchi matnlardan dalillar ajratishga asoslangan narrativ sintez bajarildi. 2026 yil 1 noyabrgacha tekshirilgan korpus 163 noyob maqolani qamrab oldi. Europe PMC/PubMed bilan bog'langan manbalar, Crossref, nashriyot va elektron ilmiy manbalar ko'rib chiqildi; Consensus yordamchi qidiruv va manba bo'limlarini aniqlashtirish uchun ishlatildi. Hujayra ichi, hujayradan tashqari, organella, bo'shliq va biologik suyuqlik pHlari alohida tahlil qilindi. Umumiy sharhga 2016 yil 1 yanvardan 2026 yil 3 noyabrgacha chop etilgan inson tadqiqotlarida ekzogen CEST-MRT orqali o'sma pH_esini miqdoriy baholashga bag'ishlangan sistematik modul qo'shildi.

Natijalar. To'liq matni yoki to'liq matn sahifasi tasdiqlanib, tegishli bo'limlari tekshirilgan manbalar soni 90 taga yetdi. Qolgan manbalarda annotatsiya, tanlangan bo'lim parchalari yoki preprint bilan cheklanish ochiq qayd etildi. Elektrokimyoviy va optik sensorlar mahalliy uzluksiz o'lchovga, ^{31}P-MRS va CEST esa fazoviy tasvirlashga imkon beradi; ularning ko'rsatkichlari bir-birini to'liq almashtirmaydi. Saraton atsidozi metabolik, immun va membrana jarayonlari bilan bog'liq, biroq klinik diagnostik tadqiqotlar tekshirilganlar soni kamligi, zondning to'qimaga bir tekis tarqalmasligi va taqqoslash uchun ishonchli mustaqil usul (referens) yetishmasligi bilan cheklangan. pHga ta'sir qilishga asoslangan o'smaga qarshi yondashuvlarning katta qismi hali hayvon va hujayra tajribalari (preklinik) yoki dastlabki klinik sinov bosqichida. Kislota-asos muvozanatiga ta'sir qiluvchi davolashda qon biokimyoviy ko'rsatkichlarini me'yorlashtirish ayrim klinik natijalarni yaxshilashi mumkin, ammo bemorlarning tirik qolishi bo'yicha foyda izchil tasdiqlanmagan. Sistematik modulda 83 noyob yozuv saralanib, ikki klinik hisobot kiritildi. Ular pH_e xaritalashning texnik imkoniyati va diagnostik biomarker sifatidagi istiqbolini ko'rsatdi; bemor darajasidagi sezgirlik va spetsifiklikni baholash uchun ma'lumot yetarli emas edi.

Xulosa. pHning klinik qiymati uning qaysi biologik muhitda (hujayra ichi, hujayra tashqarisi, organ bo'shlig'i) o'lchanishiga, makon va vaqt bo'yicha o'zgarishiga hamda o'lchovning aniq kalibrlanishiga bog'liq. Eng istiqbolli yo'nalishlar – aynan o'lchanayotgan muhitga xos monitoring, mustaqil taqqoslash usuliga (referensga) ega ko'p markazli diagnostik tekshiruvlar va biomarker o'zgarishini bemor uchun muhim natijalar bilan bog'laydigan sinovlardir.

Havola uchun

Asqarov, I. R., Abdulloyev, O. S., & Xolmirzayeva, B. I. KASALLIKLARGA TASHXIS QO'YISHDA pH DAN FOYDALANISH. Tovarlar Kimyosi Va Xalq Tabobati Jurnali, 5(5). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol5.iss5.2026.760

1 Kirish

Proton faolligi fermentativ reaksiyalar, membrana transporti va oqsil signallariga ta'sir qiladi. Klinikada kislota-asos holati odatda qon ko'rsatkichlari bilan baholanadi. Biroq interstitsial suyuqlik, sitozol va organellalar atrofidagi mikromuhitda boshqa sharoit shakllanishi mumkin. Saraton hujayrasida tashqi muhitning kislotalanishi bilan ichki pHning nisbatan ishqoriy saqlanishi buning yaxshi o'rganilgan misolidir [1, 2, 3]. Mahalliy pHning makon va vaqt bo'yicha kuzatuvi metabolizm haqida axborot beradi; signalning muayyan kasallikka xosligi esa alohida tekshiriladi.

So'nggi o'n yillikdagi yutuqlar protonlarga sezgir elektrod va optik materiallarni kichraytirish hamda barqarorlashtirish [4, 5, 6], CEST, ^{31}P-spektroskopiya va giperpolyarizatsiyalangan substratlar orqali tasvirlash [7, 8, 9, 10], shuningdek, o'sma kislotaliligidan zondni faollashtirish, dori chiqarilishini boshqarish va davolash nishoni sifatida foydalanish bilan bog'liq [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Fantomdagi analitik sezgirlik, hayvondagi biologik javob va bemordagi klinik foyda ushbu rivojlanishning turli bosqichlaridir.

Tadqiqotlarni qiyoslashda usullar turli biologik muhitlarni o'lchashi va turli validatsiya mezonlariga tayanishi hisobga olinadi. Ekzogen CEST bilan baholangan o'sma pH_esi endogen amin-CEST signali yoki pH_iga sezgir ^{31}P-MRS bilan bir xil kattalik emas [10, 19]. Voksel, to'qima kesimi yoki hujayralarni mustaqil bemor sifatida sanash dalil aniqligini oshirib ko'rsatadi [8, 18, 20]. Davolashda pH yoki HCO_3^- siljishi ham o'sma nazorati, jismoniy funksiya va o'lim ko'rsatkichlariga doim mos kelmaydi [21, 22, 23, 24].

Sharhda pHni o'lchash usullarining analitik xususiyatlari qiyoslanadi, organlarga xos patologik o'zgarishlar biologik sharoit bilan bog'lanadi va onkologik qo'llanishning klinik darajasi baholanadi. Bunda o'lchangan muhit, kalibrlash va referens, mustaqil kohortadagi takroriy tasdiq hamda aralashuvning klinik natijaga ta'siri asosiy mezon sifatida olindi.

2 Adabiyotlarni izlash va sintez metodologiyasi

Asosiy qidiruv davri 2016 yil 1 yanvar — 2026 yil 1 noyabr etib belgilandi; oldingi fundamental ishlar alohida kiritildi. Europe PMCdagi 32 maqsadli so'rov 857 yozuv berdi. Aynan takror 52 yozuv chiqarilgach, 805 noyob nomzod qoldi. Usul, organ va onkologik yo'nalishlarni qamragan 163 jurnal maqolasi tanlandi. Ulardan 78 tasi 2024–2026 yillarda, beshtasi 2016 yilgacha chop etilgan. Bu keng korpus uchun qidiruv natijalarining barcha sahifalari olinmagani sababli umumiy qism narrativ sharh sifatida saqlandi. Qidiruvi va mezonlari alohida hujjatlashtirilgan sistematik modul butun korpusni sistematik sharhga aylantirmaydi.

Qidiruv bloklarida "hydrogen-ion concentration/pH", "intracellular/extracellular", organ va kasallik nomlari hamda "sensor", "fluorescence", "magnetic resonance spectroscopy", "CEST", "hyperpolarized", "tumor microenvironment", "diagnosis" va "therapy" terminlari mantiqiy (Boolean) operatorlar bilan birlashtirildi. PubMed bilan bog'langan Europe PMC manbalari va annotatsiyalar ko'rib chiqildi. Har bir DOI, sarlavha, muallif va jurnal Crossref bilan solishtirildi. Scopus va Web of Science bazalarida bevosita qidiruv bajarilmadi.

Organ yoki biologik muhitda pHni o'lchagan, pHga sezgir signalni metodologik tekshirgan, pHga bog'liq kasallik mexanizmini baholagan yoki tegishli aralashuvni sinagan original ishlar kiritildi. Nazariy asos va umumiy kontekst uchun metodologik maqola, klinik konsensus, sharh va metatahlillar ham qo'llandi. Mavzuga bevosita aloqasiz manbalar, aynan takror nashrlar va bibliografik mosligi tasdiqlanmagan materiallar dalil sifatida ishlatilmadi. Hujayra, hayvon, inson, in silico va ikkilamchi sintez dizaynlari ajratildi.

Dastlab 29 manbaning to‘liq matnidagi tegishli bo‘limlar tekshirildi. Qolgan 134 DOI uchun nashriyot va elektron ilmiy manba havolalari, Europe PMC ochiq XML matnlari, Crossref metama’lumotlari va OpenAlexdagi joylashuv manbalari izlandi. Ulardan 59 tasining to‘liq nusxasi olindi, yana bir manbaning to‘liq matn sahifasidagi tegishli bo‘limlar tekshirildi. 73 manbaning yakuniy to‘liq matni olinmadi; yana birida faqat preprint topildi. Qo‘shimcha sistematik tahlilda [32] manbaning to‘liq matnidagi klinik metod va natijalar ham tekshirildi. Shundan keyin asosiy 163 manbaning kirish holati quyidagicha yangilandi: 90 manba – to‘liq matnning tegishli bo‘limlari; 69 manba – annotatsiya; uch manba – annotatsiya va tanlangan bo‘lim parchalari; bir manba – annotatsiya va preprint. To‘liq nusxani olish uning barcha qo‘shimcha materiallari ham o‘qilganini anglatmaydi.

Consensus yordamchi qidiruv va manbalarning tegishli bo‘limlarini aniqlashtirish uchun ishlatildi. Xizmatning sintezi va qaytargan parchalari alohida saqlandi. Uning 100 manbali natijasi 134 DOI bo‘yicha tugallangan tekshiruv yoki 100 yangi mustaqil tadqiqot deb hisoblanmadi. Birlamchi to‘liq matni olinmagan manbalarning metod yoki natija parchalari to‘liq matn o‘qildi deb belgilanmadi. Bibliografiyada F tegishli to‘liq matn bo‘limlari, C annotatsiya va tanlangan parchalar, A annotatsiya, A/P esa annotatsiya va yakuniy nashrga tengligi to‘liq tasdiqlanmagan preprintni bildiradi. Bu belgilar tadqiqot sifatini emas, foydalanilgan matn hajmini ko‘rsatadi.

Natijalar biologik muhit, texnologiya, kalibrlash diapazoni, mustaqil namuna birligi, nazorat va yakuniy ko‘rsatkich bo‘yicha qiyoslandi. Original natijalar imkon qadar birlamchi maqolalardan olindi; metatahlil va guruhosti qayta tahlillari dastlabki kohortalar bilan bog‘landi. Keng korpus RoB 2 yoki SYRCLE bilan rasmiy baholanmadi. Diagnostik modulda QUADAS-3ning qo‘llanish shartlari tekshirilib, biomarker farqi uchun GRADE domenlariga tayangan moslashtirilgan profil tuzildi. Ikki mustaqil inson mutaxassis alohida saralash o‘tkazmagan. Assotsiatsiya sababiyatdan, statistik ahamiyat klinik ahamiyatdan ajratildi. Yangi metatahlil uchun individual ma’lumot yo‘qligi emas, birlashtirishga yaroqli mustaqil klinik baholar yetishmasligi asosiy to‘siq bo‘ldi.

Qisqartmalar. MRT — magnit-rezonans tomografiya; MRS — magnit-rezonans spektroskopiya; MRST — magnit-rezonans spektroskopik tasvirlash; CEST — kimyoviy almashinish orqali to‘yinishni uzatish; APT — amid protonlari uzatilishiga sezgir tasvirlash; RMSE — o‘rtacha kvadratik xatoning kvadrat ildizi; MAE — o‘rtacha mutlaq xato; ROI — tadqiqot sohasi; HCM — gipertrofik kardiomiopatiya; DOY — diabetik oyoq yarasi; HNSCC — bosh va bo‘yin yassi hujayrali saratoni; RRT — buyrak o‘rnini bosuvchi terapiya; IPD — individual ishtirokchi ma’lumotlari; eGFR — hisoblangan glomerulyar filtratsiya tezligi; AUC — ROC egri chizig‘i ostidagi yuza; ASL — nafas yo‘li yuzasidagi suyuqlik.

2.1 Sistematik modulning savoli va mezonlari

Sistematik savol katta yoshli insonlarda qattiq o‘smalarning hujayradan tashqari pHini yodli ekzogen agentli CEST-MRT bilan xaritalash xavfli va yaxshi sifatli o‘choqlarni farqlash uchun qanday dalil berishini aniqlashga qaratildi. Asosiy yakun — mustaqil referens tashxisga nisbatan bemor darajasidagi diagnostik aniqlik. Qo‘shimcha yakunlar sifatida pH_ening guruhlararo farqi, texnik bajarilish va talqin qilib bo‘lmaydigan o‘lchovlar olindi. Gistologik yoki klinik referens kasallikni tasdiqlashi mumkin, ammo pH o‘lchovining analitik to‘g‘riligini mustaqil tasdiqlamaydi.

Original klinik hisobotda tirik insonning qattiq o‘smasi uchun pH_e sonli bahosi yoki shunday bahoni olishga urinish natijasi berilishi talab qilindi. Nazorat guruhining yo‘qligi texnik bajarilish sintezidan chiqarish sababi bo‘lmadi. Faqat hayvon, hujayra yoki fantom ma’lumotlari, noonkologik tekshiruvlar, sharh va metodik boblar, natijasiz protokollar hamda mutlaq pH_ega aylantirilmagan endogen APT/amin-CEST ko‘rsatkichlari chiqarildi. Shu bois bu modul ^{31}P-MRS, deepCEST yoki pH-faollashuvchi jarrohlik fluoressensiyasining barcha klinik dalillarini qamramaydi; ular umumiy sharhda saqlandi.

2.2 Qidiruv va baholash tartibi

Qidiruv 2026 yil 3 noyabrda Europe PMC indeksida, jumladan PubMed bilan bog‘langan yozuvlarda, sarlavha va annotatsiya maydonlari bo‘yicha bajarildi. PubMed alohida ikkinchi baza sifatida hisoblanmadi. Birinchi so‘rov acidoCEST va yodli CEST agentlarini, ikkinchisi extracellular pH/tumor acidity/acidosis, CEST va patient/clinical/human terminlarini birlashtirdi; sana chegarasi 2016-01-01–2026-11-03 bo‘ldi. Til

bo‘yicha filtr qo‘yilmadi. Ikki so‘rovning barcha qaytgan yozuvlari olindi; DOI, DOI yo‘q bo‘lsa manba va identifikator bo‘yicha aynan takror yozuvlar chiqarildi. So‘rovlarning to‘liq matni, sonlar va tanlash sabablari elektron ilovada berildi. Hisobot oqimini ochiq bayon qilishda PRISMA 2020 tamoyillaridan foydalanildi [164].

Saralash va ma’lumot ajratishda ChatGPTdan foydalanildi; bu ikki mustaqil inson baholovchining saralashi yoki kelishuvi sifatida ko‘rsatilmadi. Protokol oldindan ro‘yxatdan o‘tkazilmagan. Hisobotlardan bemorlar soni, o‘sma turi, agent, maydon kuchi, kalibrlash diapazoni, referens, mustaqil hisob birligi, muvaffaqiyatsiz o‘lchovlar va aniqlikni baholash uchun zarur ma’lumotlar ajratildi. Bemor, o‘choq va voksel sonlari alohida saqlandi. To‘liq matn bosqichidagi chiqarish sabablari elektron ilovada qayd etildi.

QUADAS-3 v1.2 sonli diagnostik aniqlik bahosini tahlil birligi sifatida talab qiladi [165]. Shu sababli avval mos sezgirlik/spetsifiklik yoki boshqa aniqlik bahosi mavjudligi tekshirildi. Bunday baho bo‘lmagan hisobotlarga formal QUADAS-3 yakuniy xavf darajasi qo‘yilmadi; uning to‘rt domeni bo‘yicha tuzilgan metodologik audit alohida ko‘rsatildi. RoB 2 va SYRCLE tanlangan klinik kuzatuv savoliga mos bo‘lmagani uchun qo‘llanmadi. GRADEning besh domeni guruhlararo biomarker farqiga moslashtirildi [166]; bu diagnostik aniqlikning formal GRADE bahosi sifatida talqin qilinmadi.

3 pH gomeostazi va biologik muhitlar

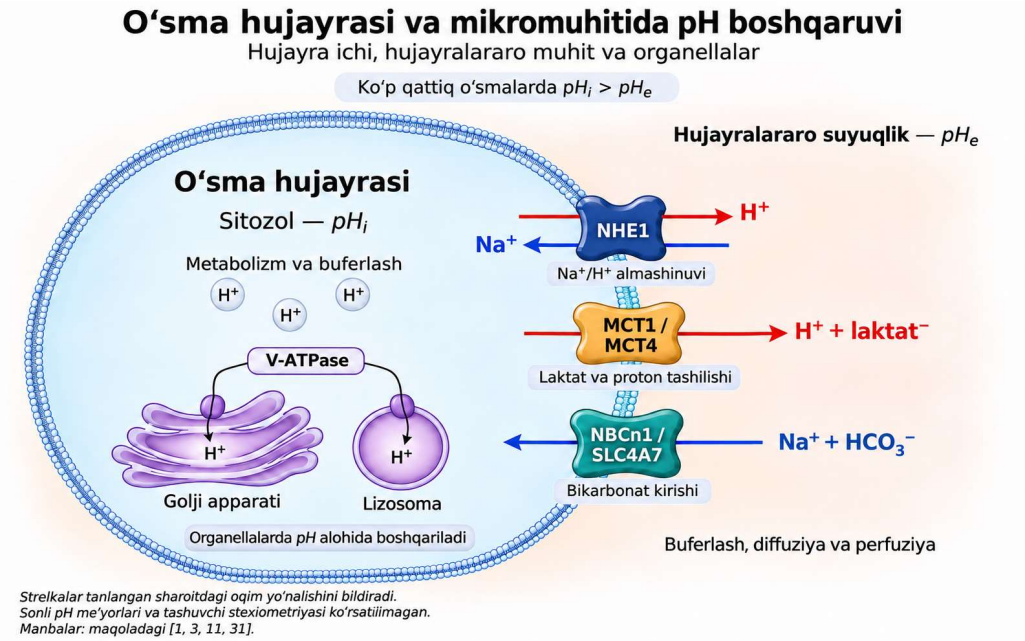
pH proton faolligining logarifmik ifodasidir va konsentratsiya birligiga ega emas. Mahalliy holatni buferlar, CO_2/HCO_3^- tizimi, metabolizm hamda membranadagi proton va bikarbonat transporti birgalikda belgilaydi. NHE1, monokarboksilat tashuvchilar va karbonat angidrazalar pHni saqlash bilan birga signal uzatish va metabolik moslashuvda ishtirok etadi [1, 2, 3]. Shu bois yagona «organ pH darajasi» ko‘pchilik biologik yoki klinik savolni yetarli ifodalamaydi.

Qon, sitozol (pH_i), hujayradan tashqari muhit (pH_e), organella va organ bo‘shlig‘i suyuqligining pHlari alohida kattaliklardir. Siydik pHini buyrak parenximasi pHiga, nafas kondensatini bronx yuzasi suyuqligiga, oshqozon bo‘shlig‘ini esa shilliq qavat hujayralariga tenglashtirib bo‘lmaydi [25, 26, 27, 28]. Biologik suyuqlik yoki ajratilgan namuna to‘qimaning bevosita ko‘rsatkichi sifatida ishlatilsa, muvofiqlik tegishli muhit va sharoitda tekshiriladi.

Gliomadagi yuqori pH_i boshqa o‘smalardagi past pH_e bilan birga mavjud bo‘lishi mumkin. Proton chiqarilishi sitozolni nisbatan ishqoriy saqlab, tashqarida proton to‘planishiga hissa qo‘shadi [1, 3, 10]. Golji apparati va lizosoma pHining o‘zgarishi esa boshqa biologik vazifani aks ettiradi [11, 29]. Davolash nishoni hujayra, muhit, vaqt va kerakli o‘zgarish miqdori bilan belgilanadi. CLC3 haqidagi ishning 5B-rasmi keyinchalik almashtirilgan; mualliflar umumiy xulosa saqlanganini bildirgan (tuzatish DOI: 10.1038/s41420-026-03008-y).

Bufer sig‘imi proton transportidan ajratib qaraladi. Bir xil proton oqimi turli buferlarda turlicha pH siljishini beradi; o‘lchangan pH kislota hosil bo‘lish tezligini bevosita ifodalamaydi. CO_2 diffuziyasi, uning HCO_3^-ga aylanishi, qon oqimi va kislorod ta’minoti mahalliy kislota yukining chiqarilishini belgilaydi. Qon ko‘rsatkichining barqarorligi to‘qima mikromuhiti ham barqaror ekanini anglatmaydi [1, 2, 3].

pHning signal uzatishdagi roli uni metabolizmning oddiy oqibati deb qarashdan kengroqdir. Gαi oqsilining tuzilishi va funksiyasini o‘rgangan ishda pHga javob beruvchi holatlar molekulyar hamda mutatsion usullar bilan aniqlangan [30]. Natija sitozoldagi proton faolligi oqsil faoliyatiga ta’sir qilishini ko‘rsatadi. Biroq ajratilgan oqsil yoki hujayra tajribasi organ darajasida diagnostik chegara belgilamaydi. Gomeostaz tahlilida ion transporti bilan birga pHga sezgir molekulyar nishonlar ham hisobga olinadi.



1-rasm. O‘sma hujayrasi va uning mikromuhitida pH muhitlari. Proton/laktat tashilishi hamda bikarbonat oqimi sitozol va tashqi muhit orasidagi gradientga hissa qo‘shadi. Organella pH gomeostazi alohida boshqariladi. Sxema muallif tomonidan [1, 3, 11, 31] asosida tuzildi; strelkalar transport yo‘nalishining soddalashtirilgan ko‘rinishi.

1-jadval. Bevosita qiyoslash chegarasini ko‘rsatadigan pH natijalari

Namuna va sharoit	O‘lchangan qiymat	Qiyosiy talqin va chegarasi
Inson gliomasi, 12 bemor; 7 T ^{31}P-MRST; pH_i [10]	Butun o‘sma 7.057 ± 0.024; normal ko‘rinadigan oq modda 7.006 ± 0.012; $p < 0.001$	Mualliflar bergan o‘rtachalar farqi 0.051. Bu oddiy ayirma, yangi effekt bahosi yoki individual diagnostik chegara emas.
Inson jigar o‘smalari; ioversol dual-power CEST; pH_e [7]	15 karsinoma: 6.66 ± 0.19; 5 gemangioma: 7.34 ± 0.09; o‘rtacha ± SD	Kichik va tarkibi turlicha guruhlar. Benign guruh o‘rtachasi maqolada ko‘rsatilgan 6.0–7.2 kalibrlash oralig‘idan yuqori.
Klinik acidoCEST pilot, ikki bemor [32]	Tuxumdon o‘smasida pH_e 6.58; ko‘krak o‘smasida kontrast yetarli emas	Bitta muvaffaqiyatli xarita referens oraliq ham, sezgirlik bahosi ham emas.
Kalamush buyragi, n = 5; iopamidol-CEST [25]	Korteks 7.0 ± 0.1; medulla 6.8 ± 0.1; kosacha 6.5 ± 0.2	Organ ichidagi gradient. Kontrast tarqaladigan sohalar inson sitozolining normal qiymatlari emas.
Sichqonda ureter to‘silishi; DCE-CEST [33]	Qarama-qarshi buyrak 6.67 ± 0.08; to‘silgan buyrak 6.79 ± 0.11	Mahalliy ajratish va perfuziya o‘zgargan sharoit. Butun organizm qonining kislotalanishi (atsidemiya) yo‘nalishini bundan xulosa qilib bo‘lmaydi.
Infeksiyalangan cho‘chqa yarasi, 13-kun [34]	Manfiy bosim: 7.23 ± 0.19; doka: 7.77 ± 0.23	Hayvon yara yuzasi natijasi. Inson diabetik yarasi uchun davolash chegarasi emas.

Izoh: ± ifodasining SD ekanligi faqat manbada tasdiqlangan joyda yozildi; qolgan qatorlarda asl hisobot shakli saqlandi. Jadval normativ atlas emas. Turli muhit va usullardagi qiymatlar bitta taqsimot sifatida birlashtirilmadi.

4 pHni o‘lchash texnologiyalari va natijalarni talqin qilish

pHga sezgirlik, mutlaq qiymatga moslik, takrorlanuvchanlik va fazoviy ajratish turli xususiyatlardir. Optik tolali sensor laboratoriyada 0.0013 pH farqini ajratgan; 22 soatdagi drift 0.003 pH, javob vaqti ikki daqiqadan qisqa bo‘lgan [5]. Tirik to‘qimada xuddi shu mutlaq aniqlikka erishish uchun kontakt, oqsil

qoplanishi, harorat va kalibrlash drifti tekshiriladi. Bioresorbsiyalanuvchi sensorning sichqonda 100 soatdan ortiq ishlashi ham insondagi uzoq muddatli implant validatsiyasiga teng emas [4].

Ekzogen acidoCEST kontrast agentning almashinuvchi protonlari orqali pH_eni baholaydi. Ratiometrik va Bloch-fitting yondashuvlari konsentratsiya ta'sirini kamaytiradi, biroq signal yetarliligi, harorat, B_0/B_1 maydonlari, perfuziya va model shartlari muhimligicha qoladi [7, 32, 35, 36]. Agent yetib bormagan vokselning xaritadan chiqishi tasodifiy yo‘qotish bo‘lmasligi mumkin: perfuziyasi past, ammo biologik ahamiyatli sohalar chetda qolishi ehtimoli tekshiriladi.

Endogen APT/amin-CEST signali pHdan tashqari oqsil miqdori va boshqa almashinish komponentlariga bog‘liq. Endogen almashinish tezligi bilan ekzogen acidoCEST pH_esi mos kelmagan ish [19] va $R_1\rho$ning makromolekula zichligiga sezgirligi [37] CEST signalini to‘g‘ridan-to‘g‘ri mutlaq pH deb talqin qilishni cheklaydi. Usullar har doim bir biologik kattalikni o‘lchamaydi.

^{31}P-MRST fosfat komponentlari to‘g‘ri ajratilganda kimyoviy siljish orqali asosan pH_ini baholaydi. Glioma ishida 5.7 mL voksel ishlatilgan [10]; bunday hajm mayda metabolik sohalarni aralashtirishi mumkin. Yurakda qondagi 2,3-difosfogliserat fosfat cho‘qqisini ajratishni qiyinlashtiradi [38]. Spektroskopiya muhim fizik referensdir, ammo barcha sharoitda xatosiz standart bo‘la olmaydi.

DeepCEST ishida 15 bemorning 11 tasi modelni o‘qitish, to‘rttasi test uchun ishlatilgan; o‘sma sohasidagi RMSE taxminan 0.04 pH bo‘lgan [8]. 3-rasmdagi fazoviy ajratish qobiliyati pasaytirilgan xaritalar qiyosida RMSE 0.036, $r = 0.45$ va $R^2 = 0.20$ berilgan. Bu ko‘rsatkichlar modelni o‘qitish va dastlabki tekshirish bosqichidagi $r = 0.71$ hamda $R^2 = 0.51$ bilan aynan bir tahlilga tegishli emas. Kichik RMSE biologik farqlarning yaxshi saqlanganini yolg‘iz o‘zi isbotlamaydi. Mayda tuzilmalarning pH bahosi pastroq fazoviy ajratish qobiliyatiga ega ^{31}P referensidan o‘rganilganligi sababli mustaqil tekshiruv talab qiladi.

Bloch-fittingni baholagan 2025 yilgi metodologik ishda 120 fantom va beshta 4T1 o‘smali sichqon o‘rganilgan; maqola annotatsiyasida natijaning to‘yintirish impulsining 3 μT B_1 amplitudasi, kamida bir soniyalik to‘yintirish, ≥15 mM iopamidol va 37.0 ± 1.5 °C sharoitlariga bog‘liqligi ko‘rsatilgan [36]. Bunday shartlar «model yaxshi ishlaydi» degan xulosaning qo‘llanish doirasini belgilaydi. Ularni boshqa zond, tana harorati yoki boshqa maydon kuchiga avtomatik ko‘chirish mumkin emas. 2026 yilgi 11 kalamushli iobitridol ishida esa PBS fantomidan olingan kalibrlash tirik to‘qimaga magnetizatsiya uzatilishi bilan bog‘liq aralashuvchi ta'sirlarni hisobga olmasdan ko‘chirilmasligi muhokama qilingan [39].

Mashinaviy o‘rganish uchun 200 fantomdan olingan 36 000 spektr foydali o‘qitish materialidir, ammo 36 000 mustaqil biologik namuna emas [40]. Fantom, hayvon va inson ma'lumotlarida harorat, oqsil, perfuziya va harakat farq qiladi. Shuning uchun fantomdagi regressiya xatosi, sichqondagi model-referens mosligi va bemordagi klinik diskriminatsiya alohida baholanishi lozim [8, 35, 40]. Shovqinni kamaytirish algoritmlari signal sifatini yaxshilashi mumkin [41]; shu bilan birga haqiqiy kichik kislotali sohalarning silliqlash jarayonida yo‘qolishi mumkinligi mustaqil referens bilan tekshirilishi kerak. Bu ehtimol metodologik savol bo‘lib, algoritm bunday xatoga yo‘l qo‘ygani haqidagi tasdiqlangan natija emas.

Nanoskopik CEST polimeri, monomer zond va iopamidol bergan turli pH baholari zond tuzilishi signal kuchi bilan birga kalibrlashga ham ta'sir qilishini ko‘rsatadi [42]. Ferment faolligi va pHni bitta agentda kuzatish foydali, biroq ularning signalga qo‘shgan hissasini ajratish talab etiladi [43, 44]. Boshqa tamoyilga asoslangan mustaqil o‘lchov, masalan, ferment faolligini LC–MS orqali baholash, talqinni mustahkamlaydi [43].

Agentni yuborish yo‘li o‘lchov qamrovini belgilaydi. Ortoptik pankreatik o‘sma modelida intraperitoneal iopamidol vena ichiga yuborilgan agentdan kechroq yetib borgan; pH baholari qiyosida $p = 0.16$ olingan [45]. Statistik farq topilmagani oldindan belgilangan ekvivalentlik chegarasisiz usullar tengligini isbotlamaydi. Ko‘p kesimli CEST o‘sma markazi, cheti va buyrak gradientlarini kengroq qamragan [46], lekin har bir vokselda yetarli agent va to‘g‘ri kalibrlash baribir zarur.

Optik yondashuvlarga fluoressensiya davomiyligiga asoslangan SypHerRed, membranaga bog‘langan pHLuc va ratiometrik xemilyuminessent zondlar kiradi [47, 48, 49]. Genetik raporter hujayra yoki uning sirtini modelda kuzatadi; u bemorga yuborishga tayyor diagnostik agent bilan teng emas. Ferment

bilan faollashuvchi DNA nanosensori ishemik shikastlanishni ajratishga qaratilgan [50], ammo signalga zond yetib borishi va ferment miqdori ham ta'sir qiladi. Fotoakustik/NIR-II zond [51] va EPR profillash [52] chuqurlik va mikromuhit axborotini kengaytiradi; mavjud korpus ular uchun insondagi universal aniqlik bahosini bermaydi.

Giperpolyarizatsiyalangan tasvirlashda yuborilgan prekursor muhimdir. Bikarbonatning hujayradan tashqari taqsimlanishi piruvatdan hujayra ichida hosil bo'ladigan HCO_3^-/CO_2 signalidan farq qiladi [53, 54, 55]. Alanin etil esterining transporti va metabolizmiga asoslangan usul ikkala muhitni ajratishga intilgan [56]. Impuls ketma-ketligida ikki yo'nalishli almashinishni hisobga olish signalni yaxshilaydi [57], ammo muvozanatga yetmagan nisbatning pH talqini cheklangan. Klinik tatbiqqa mos ^{13}C-bikarbonat ishi hayvonlarda klinik 3 T skanerda bajarilgan [58]; bu bemorda validatsiya o'tkazilganini anglatmaydi.

2-jadval. O'lchash texnologiyalarining analitik xususiyatlari va klinik tatbiqi

Usul va fizik tamoyil	Kuchli jihati; tekshirilgan misol	Asosiy cheklov va validatsiya ehtiyoji
Elektrokimyoviy elektrod: potensialning proton faolligiga javobi	Kontakt joyda uzluksiz o'lchash; chuqur to'qima uchun miniaturizatsiya [6]	Chuqur kiritish invaziv; signal siljishi (drift) va sensor sirtining biologik qatlam bilan qoplanishi. Ter yoki yara sensori chuqur organ xaritasi emas [59].
Optik intensivlik, nisbat yoki fluoressensiya davomiyligi	Mahalliy yoki hujayraviy kuzatuv; optik tolada laboratoriyada 0.0013 pH farqini ajratish [4, 5, 47]	Sochilish, fotobarqarorlik, zondning joylashuvi; chuqur organlarga kirish cheklangan.
^{31}P-MRS/MRST: fosfat kimyoviy siljishi	Endogen metabolik referens; inson gliomasi va yurakda qo'llangan [10, 38]	Past signal, qisman hajm effekti, Pi cho'qqilari aralashishi; gliomada 5.7 mL voksel.
Ekzogen CEST, jumladan acidoCEST: almashinish va ratiometrik/model tahlili	pH_e xaritasi; inson jigar o'smasi va klinik pilot [7, 32]	Kontrast yetib borishi, konsentratsiya, maydon va haroratga bog'liqlik; protokolga xos kalibrlash.
Endogen CEST yoki $R_1\rho$: almashinishga sezgir signal	Kontrast yubormasdan metabolik muhitni kuzatish [60, 61, 62]	pH va makromolekula miqdorini ajratish qiyin; mutlaq pHga tenglashtirilmaydi [19, 37].
Giperpolyarizatsiya ^{13}C: HCO_3^-/CO_2 nisbati yoki zond siljishi	Tez metabolik tasvirlash; Z-OMPD $T_1 \approx 2$ min, 1 T; 1.9 ppm/pH gacha [9, 55]	Qisqa signal oynasi, kimyoviy muvozanat va muhit, ishlab chiqarish hamda xavfsizlik [58, 63].
PET, EPR va fotoakustik zondlar	Chuqur signal yoki mikromuhit profili; 2024–2026 preklinik ishlar [51, 52, 64]	Signal zond kinetikasiga ham bog'liq; klinik mutlaq pH aniqligi uchun alohida dalil kerak.
Mashinaviy o'rganish bilan CEST tahlili	38 sichqonli ishda test MAE 0.054 pH; inson DeepCEST testi n = 4 [8, 35]	Referensdagi xato modelga o'tadi; ko'p voksel mustaqil ko'p bemor emas. Tashqi markaz testi zarur.

Izoh: bitta universal «aniqlik» yoki fazoviy ajratish raqami berilmadi, chunki maydon kuchi, zond, protokol va biologik namuna turlicha. ppm/pH signal sezgirligi bo'lib, pH xatoligining o'zi emas. Qon yoki bo'shliq pH darajasi monitoringi bilan chuqur to'qima tasvirlashining invazivligi ham bir xil emas.

5 Organlar va kasalliklar bo'yicha qiyosiy sintez

5.1 Buyrakda kislota chiqarilishi va mahalliy pH

Qon bikarbonati, siydik pHi, ammoniy chiqarilishi va parenxima pHi buyrak faoliyatining turli tomonlarini ko'rsatadi. Siydik pHi sof kislota chiqarilishini to'liq tavsiflamaydi va ammoniy bilan birga talqin qilinadi [26]. Distal renal tubulyar atsidoz registrlari va RhBG ishlari genetik nuqsonni klinik fenotip bilan bog'laydi [65, 66, 67], biroq tasvirdagi har bir mahalliy pH o'zgarishining mexanizmini tasdiqlamaydi.

Ureter to'silganda CEST pHining yuqoriroq bo'lishi [33] surunkali buyrak kasalligida qon bikarbonati pasayishiga zid emas. Birinchisi kontrast ajralishi, perfuziya va mahalliy siydik muhitiga,

ikkinchisi tizimli kislota-asos balansiga tegishli. Ishemiya–reperfuziya modellarida ham pH va perfuziyani birga kuzatish kerak [68, 69]. Buyrak CESTini eGFR o‘rniga qo‘llashdan avval signal qaysi fiziologik komponentni ifodalashi aniqlanadi.

Yangi funksional-genetik dalillar natijani tushuntirish imkonini kengaytiradi. RhBG ishida CRIC ma’lumotlaridan 507 Afrika va 1147 Yevropa ajdodli ishtirokchining ekzom (gen oqsil kodlovchi qismlari) ma’lumotlari tekshirilgan [67]. Noyob variantning kasallik bilan statistik bog‘liqligi uning NH_3/NH_4^+ tashilishini o‘zgartirishi haqidagi funksional tajribadan farqli dalildir. Mualliflar kam uchraydigan variantlar soni va jins bo‘yicha guruhlarga ajratishdagi cheklovni qayd etgan. Shu bois bitta tashuvchi genidan barcha bemorlardagi siydik pH darajasi yoki atsidoz og‘irligini chiqarish asosli emas.

Klinik natijalar ham aralashuvning erishilgan darajasiga bog‘liq. Bikarbonatning hayot sifatiga uzoq muddatli ta’sirini baholagan pragmatik sinov annotatsiyasida aniq yaxshilanish kuzatilmagani va maqsad darajaga erishish cheklangani bildirilgan [70]. Bu xulosa BiCARB va VALOR-CKD bilan yo‘nalish jihatidan mos keladi, lekin dizayn, populyatsiya va yakunlar bir xil bo‘lmagani sababli ularning sonlari ushbu sharhda birlashtirilmadi [23, 24].

5.2 Oshqozon va qizilo‘ngachda pH monitoringi

Qizilo‘ngach pH va impedans (elektr qarshiligi) monitoringi uchun klinik mezonlar boshqa ko‘plab to‘qima pH texnologiyalariga qaraganda yaxshiroq shakllangan; Lyon 2.0 konsensusi bunday talqinning tayanchidir [71]. Shunga qaramay, datchik joylashuvi, yozuv davomiyligi va kunlararo o‘zgarish diagnostik tasnifga ta’sir qiladi [72, 73, 74]. 944 tekshiruvli ishda 24, 48 va 72 soatlik manba sezgirligi mos ravishda 62.5%, 76.6% va 88.2% bo‘lgan, ammo referens o‘sha manbaning 96 soatlik natijasidir [75]. Bu tashqi mustaqil diagnostik standartga nisbatan aniqlik emas.

pHoenix Score 318 bemorda chegaraviy natijalar ulushini 11% dan 4.7% ga kamaytirgan [76]. Yangi indeks va DeMeester referensi bir pH yozuviga tayansa, moslikning bir qismi umumiy ma’lumotdan kelishi mumkin. Milan Score uchun AUC 0.812 manometriya indeksining pH orqali belgilangan gastroezofageal reflyuks kasalligini ajratishini bildiradi, sensor aniqligini emas [77]. Raqamni baholashda indeks test va referens birga ko‘rsatiladi.

Oshqozon bo‘shlig‘i pHini dori bilan boshqarish mahalliy farmakodinamikaning amaliy misolidir. Besh sog‘lom ko‘ngillidagi besh davrli krossover pilot proton nasosi ingibitorlarini qiyoslagan [27]. Takroriy davrlar shaxslararo farqni kamaytiradi, ammo besh kishini katta mustaqil tanlanmaga aylantirmaydi. Intragastrik pH tafovuti simptom yengillashishi, eroziya bitishi yoki uzoq muddatli ustunlikni bevosita tasdiqlamaydi.

So‘lak va og‘iz biofilmining 96 soatlik pilotiga 12 ishtirokchi kiritilib, 11 nafari yakunlagan [78]. Ovqat, glyukoza va mahalliy biofilm bir og‘iz bo‘shlig‘ida ham turli pH trayektoriyalarini yuzaga keltiradi. Funksional jig‘ildon qaynashini 24 soatlik MII-pH asosida qayta tasniflash [79] vaqt oynasi va klinik kuzatuv ahamiyatini ko‘rsatadi. Kattalardagi mukovissidozda distal yo‘g‘on ichak pHi ilgari yig‘ilgan kapsula ma’lumotlaridan qayta tahlil qilingan [80]; bu yangi mustaqil kohorta emas.

5.3 Miya kasalliklarida pH o‘zgarishlari

Ishemik insultda atsidoz va oksidlovchi stressning vaqt bo‘yicha kechishi farq qiladi. Kemiruvchilardagi dinamik kuzatuv kislotalilikni bitta statik yakun bilan ifodalash yetarli emasligini ko‘rsatgan [81]. ASIC1a bilan bog‘liq shikastlanish [82] va ayrim Parkinson hujayra modellarida metabolik kislotalanishning mitofagiya orqali himoyasi [83] boshqa kasallik, vaqt va jarayonlarga tegishli. Ular bemor miyasini umumiy kislotalashtirish uchun asos bo‘lmaydi.

APT yoki ratiometrik CEST insult bilan bog‘liq o‘zgarishlarga sezgir bo‘lishi mumkin [62, 84], lekin CEST usullarining o‘zaro korrelyatsiyasi mustaqil mutlaq pH validatsiyasi emas. Bosh miya jarohati haqidagi ^{31}P-MRS ishining tuzatilgan hisobotida strukturaviy MRT o‘zgarishlari kam bo‘lgan sohalarda ham metabolik farqlar qayd etilgan [85]. Uning tuzatish nashrida (corrigendum) pH medianalari, ayrim p-qiymatlar va jadvallar tuzatilgan (DOI: 10.1177/0271678X19853211). Shu sababli dastlabki nusxadagi miqdoriy natijalar tuzatilgan matn bilan solishtirilishi kerak. Usulning prognozga qo‘shimcha qiymati mustaqil klinik kohortada tekshirilishi lozim.

Parkinson kasalligining 7 T ^{31}P-MRS ishida 19 bemor va 19 nazorat ishtirokchisi ikki metabolik o‘lchov kohortasiga bo‘lingan [86]. Metabolit nisbatining o‘zgarmasligi mutlaq miqdor yoki oqim saqlanganini bildirmaydi. Oksipital sohadagi natijani substantia nigra holatiga tenglashtirish ham to‘g‘ri emas. Serebrovaskulyar boshqaruv sharhi arterial va perivaskulyar pHni ajratish hamda CO_2 diffuziyasini hisobga olishni asoslaydi [87].

Gliomada 2025 yilgi 11 bemorli ^{31}P siljish tahlili avvalgi, jumladan 12 bemorli 2024 yilgi ish ma’lumotlaridan qayta foydalangan [10, 88]. Bu mustaqil replikatsiya emas. ATP siljishlariga Mg^{2+} ham ta’sir qilishi va sog‘lom nazorat guruhi yosh bo‘yicha to‘liq mos kelmagani pHdan tashqari chalkashtiruvchi omillardir [88]. Fosfat spektridagi farqni faqat proton faolligiga nisbatlash o‘sma mikromuhitining boshqa ion xususiyatlarini yo‘qotishi mumkin.

5.4 Yurak va mushaklarda pH va metabolik jarayonlar

12 sog‘lom ishtirokchi va uch HCM bemorini qamragan 7 T ^{31}P-MRS dasturida ayrim ishtirokchilar bir nechta tajribada qatnashgan. HCM qiyosida energetik nisbatlar o‘zgargan, pH_i farqi esa aniqlanmagan ($p = 0.508$) [38]. Uch bemorli pilotdagi neytral natija kasallik mavjudligini inkor etmaydi va usulning diagnostik sezgirligi pastligini qat’iy isbotlamaydi. Shu ishda pH takrorlanuvchanlik koeffitsiyenti 0.052 bo‘lgan. Boshqa organdagi kichik o‘rtacha pH farqini shu raqam bilan bevosita diagnostik chegara sifatida qiyoslash mumkin emas.

Reperfuziya boshida kislotalilikni saqlash ayrim hayvon modellarida himoya bergan [89, 90]. Giperglikemiyada kardiomiotsit NHE1ining ortiqcha ifodalanishi ham himoya bilan bog‘langan [91]. Boshqa tomondan, SLC4A3ga aloqador iPSCdan olingan inson kardiomiotsitlarida ishqoriylashish aritmogen mexanizmda ishtirok etgan [92]. Natija transport oqimi, Na^+/Ca^{2+} balansi, kasallik bosqichi va muhitga bog‘liq. Karnozin hamda β-alanin dalillari yuklamadagi skelet mushagi buferlanishiga tegishli; ular tinch yurak pHiga ko‘chirilmaydi [93].

Yurak miotsitlarida kislota chiqaruvchi va yuklovchi tashuvchilarning o‘zaro nisbati pHni belgilaydi [94]. Gipoksiyada NHE1 faolligining susayishi [95] tashuvchi faolligi faqat ifodalanish miqdori bilan aniqlanmasligini ko‘rsatadi. NBCn1 yo‘qotilgan sichqonda bo‘lmachadagi kislota chiqarilishi susaygan, arterial bosim va gipertrofiya oshgan [96]. Butun organizmda genni o‘chirish (global nokaut) holatida to‘g‘ridan-to‘g‘ri yurak ta’siri bilan gipertenziya orqali bilvosita ta’sirni to‘liq ajratish qiyin. Sitozol va tashqi muhit atsidozining metabolomga turlicha ta’siriga oid jurnal ishi annotatsiyasi [97] ushbu muhit farqiga mos keladi; topilgan 2022 yilgi preprint jurnalning yakuniy to‘liq matni sifatida hisoblanmadi.

5.5 Nafas yo‘llari va mukovissidozda pH o‘zgarishlari

Yangi tug‘ilgan mukovissidozli cho‘chqalarda ASL pHining pastligi bakteriyalarni yo‘qotishni susaytirgan [98]. Bolalardagi in vivo o‘lchov kislotalanishni tasdiqlamagan [99]; boshqa cho‘chqa ishida ham farq topilmagan [100]. Demak, tafovut faqat tur farqi bilan izohlanmaydi. Anatomik soha, yosh, yallig‘lanish, paratsellyular HCO_3^- oqimi, hujayra tarkibi va o‘lchov sharoiti ehtimoliy omillardir [20, 101, 102, 103].

Dinamik tadqiqot 10 nazorat va 11 mukovissidoz ishtirokchisida nafasga bog‘liq nazal pH tebranishlarini o‘rgangan [104]. Qisqa ishqoriy cho‘qqilar doimiy o‘pka normasini belgilamaydi. CFTR modulyatorlari shilliq xossalarini pH tiklanishidan ko‘ra gidratatsiya orqali yaxshilagani [105] foydani faqat pH bilan tushuntirishni cheklaydi. Nazal, bronxial va nafas kondensati o‘lchovlari alohida talqin qilinadi [28, 101].

Mexanistik tajribada pH va HCO_3^- ta’sirlari ajratiladi. Yangi tug‘ilgan cho‘chqa ASLida pH va HCO_3^-/CO_2ni turlicha o‘zgartirish kislotalanishning shilliq qovushqoqligiga ta’sirini qo‘llab-quvvatlagan [106]. Ajratilgan shilliq diffuziyasi mukotsiliar transportning butun mexanikasini qamramaydi. Ivakaftorda guruhning o‘rtacha ASL pHi sezilarli o‘zgarmagan, individual siljishlar esa ter xloridi pasayishi bilan korrelyatsiyalangan [107]. Guruh o‘rtachasi va individual o‘zgarishlar korrelyatsiyasi boshqa statistik savollarga javob beradi.

SERS mikrosensorlari olti mukovissidozli va olti mukovissidozsiz donorning havo–suyuqlik interfeysi kulturalarida tekshirilgan; ayrim tajribalarda kichikroq donor guruhlari ishlatilgan [108]. Nazal

hujayralardagi TMEM16A va SLC26A4 ishida uch donorning takroriy o‘lchovlari mavjud [109]. Nazal va bronxial oqsillarni qiyoslagan 2026 yilgi ishga muvaffaqiyatli o‘stirilgan uch nafardan donor kirgan [101]. Texnik takror, hujayra va donor sonlari shu sababli alohida beriladi; ko‘p o‘lchov mustaqil donorlar sonini oshirmaydi.

WNK ingibitsiyasi bilan ASL pH darajasi va himoya funksiyasining yaxshilanishi insondan olingan kulturalarda ko‘rsatilgan [110]; buni bemordagi infeksiya yoki o‘pka funksiyasi foydasi sifatida talqin qilish erta. Nafas kondensati elektrodini baholagan ishda inson namunalari ikki sog‘lom ko‘ngillidan takroriy kunlarda yig‘ilgan [28]. Bunday sensor tadqiqoti populyatsion normal pHni belgilamaydi. Astma bilan bog‘liq AUC 0.72 natijasi [111] esa namuna olish sharoiti, harorat, namlik va ifloslantiruvchilar bilan bog‘liqlik [112] hisobga olinganda baholanishi kerak.

5.6 Jigar va yara sohasida pH o‘zgarishlari

Jigar yulduzsimon hujayralarida perisinusoidal kislotalilik safro tuzlari ta’sirini kuchaytirishi, NHE1 va V-ATPase jarayonlari esa fibrogen holat bilan bog‘liqligi ko‘rsatilgan [113, 114, 115]. Hujayra tajribasi va DDC sichqon modelidagi pantoprazol natijasi inson fibrozining standart davosini isbotlamaydi [113]. Jigar saratonining past pH_esi ham barcha klinik vaziyatlar uchun tayyor diagnostik chegara emas [7].

Diabetik oyoq yarasi bo‘yicha prospektiv ishda 235 dastlabki ishtirokchidan 187 nafari yakuniy tahlilga kirgan va 1531 o‘lchov nuqtasi qayd etilgan [116]. 1531 soni mustaqil bemorlar sonini bildirmaydi. 142 bemor kuzatuvi to‘liq yakunlanmagan (senzuralangan); 136 holatda buning sababi noma’lum deb ko‘rsatilgan. Yara tubi pH darajasi <6.7 bo‘lganda uch kun ichida bitishni ajratish sezgirligi 75.7%, spetsifikligi 72.7%; yara cheti pH darajasi <6.8 bo‘lganda esa 88.0% va 75.8% bo‘lgan. Takroriy o‘lchovlar bog‘liqligi, chegaraning ayni kohortada tanlanishi va ko‘p kuzatuvlarning senzuralanishi tashqi validatsiyasiz umumlashtirishni cheklaydi. Hujayralar ko‘payish (proliferativ) bosqichiga o‘tishni bashorat qiluvchi yuqori pH chegarasi boshqa yakunga tegishli bo‘lib, ushbu bitish natijasiga bevosita zid emas.

Jigardagi Na^+/H^+ almashinuvi sharhi gepatotsit, xolangiotsit va yulduzsimon hujayralarning vazifalarini ajratadi [117]. Safro bo‘shlig‘i, sitozol va perisinusoidal mikromuhit natijalari yagona jigar pHiga birlashtirilmaydi. Deep Image Prior bilan tasvirni yaxshilash 49 quyonda o‘rganilgan, lekin yuqori ajratishdagi referens faqat ikki hayvonda olingan [118]. Katta umumiy tanlanma kichik referens to‘plami cheklovini yo‘qotmaydi.

Bo‘g‘im to‘qimalarida 3 T acidoCEST-UTE texnologiyasi qisqa T_2li tog‘ay va meniskka moslashishga intilgan [119]. Osteoartritda kislotalilikning simptomlar bilan bog‘lanishi [120] yallig‘lanish, perfuziya va degeneratsiya ta’siridan ajratilishi kerak. Ushbu osteoartrit maqolasining pH rang shkalasiga tuzatish e’lon qilingan; yakuniy talqinda tuzatilgan 6.5–8 diapazon inobatga olindi (tuzatish DOI: 10.3390/ijms241512346).

Yara bitishi uchun pastroq pH bilan ijobiy bog‘liqlik mavjud bo‘lsa-da, muayyan aralashuvning samarasi alohida tekshiriladi. Trigona asali qo‘llangan to‘rt DOY holatida ikki yara bitgan, ikkitasi sakkiz haftada bitmagan [121]. Nazorat guruhining yo‘qligi, yara og‘irligi va birga olib borilgan parvarish ushbu natijani asal yoki faqat pH ta’siriga nisbatlashni cheklaydi. Cho‘chqada manfiy bosimli yara terapiyasi (NPWT) ishida yara pH darajasi bilan bakterial yuk birga o‘zgargan [34], ammo perfuziya va mexanik ta’sir ham mavjud; pH sababiy vositachi ekanini alohida vositachilik tahlilisiz tasdiqlab bo‘lmaydi.

3-jadval. Organlarga xos dalil va xulosa chegarasi

Organ yoki namuna	**Tayanch dalil**	**Asoslangan talqin; hali isbotlanmagan jihat**
Buyrak	Siydik pH darajasi va ammoniy; lokal CEST; klinik RCTlar [23, 26, 33]	Kislota chiqarilishi, mahalliy pH va kasallik rivojlanishi alohida yakunlar. Bir biomarker ikkinchisini to‘liq almashtirmaydi.
Qizilo‘ngach/oshqozon bo‘shlig‘i	Ambulator monitoring va konsensus [27, 71, 75, 76]	Klinik diagnostika uchun qo‘llanish mavjud; davomiylik va referens tanlovi aniqlikka ta’sir qiladi.

Organ yoki namuna	Tayanch dalil	Asoslangan talqin; hali isbotlanmagan jihat
Miya	Insult dinamikasi va CEST/MRS [62, 81, 84, 85]	Metabolik axborot mavjud; signalning barcha o‘zgarishini mutlaq pHga nisbatlash mumkin emas.
Yurak/mushak	HCMda pH neytral, energetika buzilgan; reperfuziya modellarida vaqt omili [38, 89, 90, 93]	pH universal kasallik markeri emas. Vaqtinchalik atsidoz ta’siri surunkali atsidoz bilan teng emas.
Nafas yo‘li yuzasi	Mukovissidozga zid statik natijalar, dinamik tebranishlar [98, 99, 100, 104]	Mikrosoha va vaqt bo‘yicha standartlashtirish zarur; Mukovissidozning barcha yoshida bir xil atsidoz isbotlanmagan.
Jigar	Yulduzsimon hujayralar (HSC) mexanizmlari, inson o‘smasi CEST piloti [7, 113, 115]	Fibroz (to‘qimaning chandiqlanishi) mexanizmi va saratonni aniqlovchi diagnostik tasniflagich alohida dalil talab qiladi.
Yara sohasi	Prospektiv DOY kuzatuvi va cho‘chqa aralashuvi [34, 116]	pH jarayonni kuzatishi mumkin; kuzatuvdan sababiy terapevtik maqsad chiqarilmaydi.

6 O‘sma mikromuhitida pH boshqaruvi va biologik oqibatlar

Aerob glikoliz, proton chiqarilishi, CO_2 gidratatsiyasi, perfuziya va buferlash o‘sma pH_esini birgalikda shakllantiradi [1, 3]. Ayrim modellardagi kuchli laktat–pH korrelyatsiyasi [21] barcha o‘smalarda bir xil kislota manbai yoki sababiy yo‘l borligini bildirmaydi. 2025 yilgi CRISPR ishi atsidozga javoban ERK signali va mitoxondrial nafas moslashuvini ko‘rsatgan [122]. Kislotali o‘sma shu bois faqat glikolizga qaram hujayralardan iborat deb qaralmaydi.

Kislotalilik oziqa olish, membrana xossalari va immun nazoratga ham ta’sir qiladi. Bunga ko‘krak va pankreatik saraton hujayralarida yog‘ kislotalari yutilishi [123], glioblastoma glikokaliksining qayta tuzilishi [124] va kolorektal jigar metastazlarida rezident NK hujayralarning shikastlanishi misol bo‘ladi [125]. Hujayra yoki sichqonda aniqlangan mexanizm bemordagi invaziya, metastaz va davolash javobining mustaqil prognostik belgisi ekanini avtomatik tasdiqlamaydi.

Ferroptoz ishlari muhitning ahamiyatini ko‘rsatadi. Hujayradan tashqari atsidozni kamaytirish immun javobga yordam berishi, Golji yoki boshqa organella pHini buzish esa saraton hujayrasining yashovchanligini pasaytirishi mumkin [11, 31, 126]. TMEM87A ishida Golji gomeostazi ferroptozga sezgirlik bilan bog‘langan [11]. Bu turli nishonlardir; ularni kislotalilikning mutlaq zarari yoki ishqoriylikning mutlaq foydasiga keltirib bo‘lmaydi.

O‘sma atsidozini qayta aloqa jarayonining bir qismi sifatida tushunish dalillarga mos keladi. Sharhlar pH transportini Warburg fenotipi bilan bog‘laydi [1, 3, 127]; matematik modellar CO_2/HCO_3^-, kislorod va metabolik oqimlarning turli kombinatsiyalari o‘xshash pH berishini ko‘rsatadi [128]. Modeldagi 6.7–7.4 diapazon insonda o‘lchangan referens emas. Parametrlar ham mustaqil tajriba bilan tekshiriladi.

Miyelomali sichqon suyak iligida pH_e va GLUT1ning teskari bog‘liqligi atsidozning metabolik fenotip bilan aloqasini ko‘rsatgan [129]. 4T1 va 67NR qiyosida kislotali sohalar geterogenligi agressivlik bilan birga kuzatilgan [130]. Bir hayvondagi ikki o‘sma ikki mustaqil hayvon sifatida sanalmaydi. Kolorektal saratondagi disadgerin–CA9 bo‘yicha genetik va funksional natijalar kislotalilikka moslashuvni tushuntiradi [131]; ekspressiya assotsiatsiyasi, nokaut ta’siri va bemordagi foyda esa alohida dalil darajalaridir.

T hujayralaridagi funksional pasayish, regulyator T hujayralar moslashuvi va mieloid komponent bir xil pH muhitiga turlicha javob beradi [132, 133]. Shu sababli immun hujayralarga ta’sirni faqat umumiy o‘sma pH darajasiga qarab bashoratlash cheklangan. Muhitga yo‘naltirilgan yondashuvlar haqidagi sharh [134] pHni o‘zgartirish nishonga yetib borish, hujayra o‘limi va immun faollik bilan birgalikda kuzatilishi kerakligini ta’kidlaydi. Bu nazariy mezonlar yangi ferroptoz va immunoterapiya platformalarini qiyoslash uchun foydalidir.

4-jadval. Saraton mexanizmlari bo‘yicha dalillarning o‘zaro bog‘lanishi

Yo‘nalish va model	Asosiy topilma	Qiyosiy ahamiyati
Glioma, inson ^{31}P-MRST [10]	pH_i yuqoriroq; Ki-67 bilan $r_s = 0.78$, $p = 0.001$	Proliferatsiya bilan bog‘liqlik; sababiyat yoki mustaqil diagnostik aniqlik emas.
Ko‘krak/pankreatik hujayralar [123]	Atsidozda lipid yutilishi tezlashgan	Past pH oziqa almashinuvini ham o‘zgartiradi; glikolizdan tashqari moslashuv.
Glioblastoma, eksperimental ish [124]	Glikokaliks qayta tuzilishi, lipid olish va ferroptozga ta’sir	Bir xil pH sharoiti hujayra yuzasi tarkibiga ko‘ra boshqa natija berishi mumkin.
Kolorektal jigar metastazi, inson materiali va eksperiment [125]	Kislotalanish NK hujayralarning dasturlangan o‘limi (apoptoz) bilan bog‘langan	Immunitetni susaytiruvchi mexanizm; klinik pH-neytrallash foydasini alohida sinash kerak.
TMEM87A, hujayra va sichqon [11]	Golji pH darajasini saqlash ferroptoz rezistentligiga hissa qo‘shgan	Organella pH darajasi bilan tashqi pHni ajratish zarur.
SLC4A7, NSCLC modellari [31]	Ichki kislotalanish va tashqi ishqoriylashish immun javob bilan bog‘langan	Ikki muhitli strategiya; klinik samaradorlik hali ko‘rsatilmagan.
Syrosingopin, hujayra va sichqon [135]	Hujayraviy ta’sir in vivo pH_e yoki birlamchi o‘sma o‘sishida sezilarli farqqa ko‘chmagan	Nishonni ingibitsiya qilish doimo mikromuhit va o‘sma yakunini o‘zgartirmaydi.

7 pH asosida saraton diagnostikasining klinik dalillari

Insondagi ekzogen CEST o‘sma kislotaliligini o‘lchash imkonini ko‘rsatgan [7, 32]. Jigarda 6.66 va 7.34 o‘rtachalari ajralgan bo‘lsa-da, maqoladagi kalibrlash diapazoni 6.0–7.2 edi [7]. Yaxshi sifatli guruh bahosi undan yuqori. Bu ekstrapolyatsiya va o‘lchov ishonchliligi haqidagi ochiq masaladir; natijani bekor qilmaydi. Kichik pilotdan tayyor klinik tasniflagich, ikki o‘rtachadan esa diagnostik chegara yoki AUC hosil qilinmadi.

ONM-100ning 30 bemorli dastlabki ishida to‘qqiz musbat jarrohlik chekkasining barchasi topilgan [18]. Chekka spetsifikligi ko‘krak saratonida 75%, HNSCCda 57% bo‘lgani sababli bu umumiy 100% aniqlik emas. AUC 0.9875 doza kengaytirish guruhidagi 15 bemorning 59 kesimiga tegishli. Keyingi 13 bemorli HNSCC hisoboti ayni NTR7085/EudraCT 2017-003543-38 dasturining qayta tahlili ekani to‘liq matndan tasdiqlangan [136]; bemorlar soni qo‘shilmadi.

O‘pka o‘smalarining dastlabki fluoressensiya natijasi [16] keyingi 20 bemorli II fazadagi 31.6% sezgirlik va 33.3% spetsifiklik bilan birga talqin qilinadi [15]. Biologik g‘oya saqlansa-da, mazkur protokol yetarli diagnostik natija bermagan. Peritoneal metastaz ishida 40 baholanadigan bemorning 20 tasida qoldiq kasallik topilgan [17]. Bu 50% qo‘shimcha aniqlash ulushi bo‘lib, diagnostik sezgirlikni bildirmaydi.

pHga asoslangan ajratishning preklinik misollari saraton va yallig‘lanishni to‘liq ajratadigan universal marker mavjudligini ko‘rsatmaydi. O‘pka ishida yettita erkak sichqondagi adenokarsinoma beshta urg‘ochi sichqondagi zamburug‘li granuloma bilan qiyoslangan; yosh, kasallik rivojlanish vaqti va modelning o‘zi farqlangan [137]. Shunday dizaynda pHning malignlikka xos ta’siri bilan guruhlar tarkibi ta’sirini to‘liq ajratish qiyin. Ko‘krak va jigar modellaridagi ioversol xaritalari [138] ham inson diagnostik aniqligi uchun bevosita dalil emas.

Pankreatik saraton–pankreatit modeli pH_e shakllangan saratonni yallig‘lanishdan ajratishini, ammo keyin saratonga o‘tadigan pankreatitni o‘z-o‘zidan so‘nadigan holatdan oldindan farqlamasligini ko‘rsatgan [139]. Differensial tashxis va kelajak xavfi boshqa vazifalardir. FDG-PET va CEST birlashmasi glyukoza yutilishi va atsidoz haqida axborot beradi [140]; pHga sezgir PET substratlari ham imkoniyat yaratadi [64]. Oddiy FDG yutilishi pH o‘lchovi emas, faollashuvchi zond to‘planishi esa farmakokinetikaga ham bog‘liq.

Giperpolyarizatsiyalangan prostata modelida minimum voksel pH_esi va maksimal laktat/piruvat nisbati o‘rtasidagi korrelyatsiya kuchli bo‘lgan, o‘sma bo‘yicha o‘rtachalar korrelyatsiyasi esa statistik ahamiyatga yetmagan [141]. Belgining minimumi, maksimumi va o‘rtachasi turli biologik xususiyatlarni

ajratadi; natijani qulay ko‘ringan statistik birlikka qarab tanlash xolislikni buzishi mumkin. Shu bois kelgusi klinik protokolda qaysi fazoviy ko‘rsatkich asosiy biomarker ekani oldindan belgilanishi zarur.

5-jadval. Klinik diagnostik tadqiqotlar va hisob birliklari

Tadqiqot va dizayn	Miqdoriy natija	Klinik validatsiya chegarasi
AcidoCEST, ikki bemorli translatsion pilot [32]	Bir o‘sma pH_esi 6.58; ikkinchisida yetarli kontrast yo‘q	Bajarish mumkinligi; sezgirlik/spetsifiklik aniqlanmagan.
Jigar o‘smasi CEST, 15 + 5 bemor [7]	Karsinoma 6.66 ± 0.19; gemangioma 7.34 ± 0.09	B_1, harakat, past SNR va kalibrlashdan tashqari yuqori qiymat.
Glioma ^{31}P-MRST, n = 12 [10]	pH_i va Ki-67: r_s = 0.78; p = 0.001	Korrelyatsiya; tashqi klassifikator testi yoki AUC emas.
DeepCEST, n = 15; test n = 4 [8]	O‘sma ROI RMSE ≈0.04 pH	Model-referens mosligi; mustaqil klinik natija validatsiyasi emas.
ONM-100, I faza, n = 30 [18]	Musbat chekka 9/9; AUC 0.9875 – 15 bemorning 59 kesimi	Kichik tanlanma va kesimlar ichki bog‘liqligi; bemor darajasida tashqi validatsiya kerak.
HNSCC qayta tahlili, n = 13 [136]	Musbat chekka 6/6; TBR >1.5 mezoni	[18] bilan bir dastur; mustaqil takroriy tasdiq emas.
Pegsitacianine, o‘pka II faza, n = 20 [15]	19 malign o‘choqdan 6 tasi yorqin: 31.6%; 3 benign o‘choqda spetsifiklik 33.3%; PPV 75%; NPV 7.1%	Benign o‘choqlar soni juda kam. Bemor va o‘choq birliklari aralashtirilmaydi.
Pegsitacianine, peritoneal II faza [17]	50 kiritilgan, 40 baholangan; 20/40 qoldiq kasallik	Nazoratsiz qo‘shimcha aniqlash; qaytalanish yoki yashovchanlik foydasi ko‘rsatilmagan.

Diagnostik validatsiya o‘lchovning ishonchliligi, kasallikni ajratish va klinik qarorni yaxshilashni tekshiradi. Ko‘rilgan ishlar bu bosqichlarning turli qismlariga javob beradi. pHga sezgir fluoressent o‘choq mutlaq pH xaritasi emas; xaritaning mavjudligi esa foydali jarrohlik yoki davolash qarorini o‘z-o‘zidan tasdiqlamaydi [7, 8, 15, 18].

7.1 Ekzogen CEST-MRT bilan pH_e xaritalashning sistematik tahlili

Birinchi so‘rov 62, ikkinchisi 32 yozuv berdi. Jami 94 yozuvdan 11 aynan takror yozuv chiqarilgach, 83 noyob yozuv saralandi. Sarlavha va annotatsiya asosida 77 yozuv chiqarildi; oltita hisobot tegishli to‘liq matn bo‘limlari bo‘yicha tekshirildi. Ulardan to‘rttasi faqat hayvon yoki laboratoriya ma’lumotlarini taqdim etgani uchun chiqarildi; ikki mustaqil klinik hisobot sintezga kiritildi [7, 32]. Bu sonlar faqat qo‘shimcha modulga tegishli bo‘lib, umumiy sharhdagi 805 nomzod va 163 manbali korpus bilan qo‘shilmadi.

6-jadval. Inson o‘smalarida yodli ekzogen CEST-MRT yordamida pH_eni miqdoriy baholagan klinik hisobotlar

Hisobot va hisob birligi	O‘lchash usuli va kalibrlash	Natija va diagnostik talqin
Jones va hammualliflar, 2017 [32]. Ikki bemor: ko‘krak saratoni va tuxumdon saratoni metastazlari. Uch metastatik o‘choq bir bemorga tegishli.	3 T; iopamidol; Bloch tenglamalariga moslashtirish. Klinik xaritalar pH 6.2–7.0 bilan chegaralangan.	Metastatik o‘choqlarning o‘rtacha pH_esi 6.58; eng ishonchli natija kontrast yaxshi to‘plangan o‘choqda. Ko‘krak o‘smasida agent yetishmasligi tufayli ishonchli xarita olinmagan. Bu ikki klinik holatdan diagnostik sezgirlik hisoblanmaydi.

Hisobot va hisob birligi	O‘lchash usuli va kalibrlash	Natija va diagnostik talqin
Tang va hammualliflar, 2020 [7]. Natijalar jadvalida 15 jigar karsinomasi va 5 gemangioma bemori.	3 T; ioversol; ikki RF quvvatiga asoslangan nisbat. Maqolada e’lon qilingan fantom diapazoni pH 6.0–7.2.	Karsinoma pH_esi 6.66 ± 0.19; gemangiomada 7.34 ± 0.09. Guruhlar ajralishi istiqbolli, ammo benign guruh bahosi kalibrlash diapazonidan tashqarida. Uch tasvir chiqarilgan; ularning boshlang‘ich va yakuniy sonlarga munosabati to‘liq aniqlashtirilmagan.

Izoh. ± belgisi manbalardagi standart og‘ishni bildiradi. Ushbu hisobotlarda berilgan ko‘rsatkichlar birlashtirilgan effekt emas. Jigar ishidagi o‘rtachalar farqi 6.66 − 7.34 = −0.68 pH birligini tashkil etadi; bu manba o‘rtachalaridan olingan oddiy arifmetik tavsif bo‘lib, diagnostik chegara yoki bemorlar bo‘yicha klassifikatsiya aniqligi emas. Texnik jihatdan xarita olingan bemor ulushi ham kasallikni aniqlash sezgirligidan farq qiladi.

7.2 Diagnostik aniqlik va metodologik audit

Ikki hisobotda bemor darajasidagi to‘liq 2 × 2 jadval — haqiqiy va yolg‘on musbat, haqiqiy va yolg‘on manfiy natijalar — yoki aniqlikni qayta hisoblashga yetarli muqobil ma’lumot topilmadi. Universal chegara tashqi kohortada tekshirilmagan. Sezgirlik, spetsifiklik va AUC qayta hisoblanmadi; o‘rtacha va standart og‘ishdan taxminiy ROC chizig‘i tuzilmadi. QUADAS-3ning sonli aniqlik bahosi sharti bajarilmagani uchun 7-jadval uning domenlariga tayangan auditdir, formal baholash emas [165].

7-jadval. Klinik talqinga ta’sir qiladigan metodologik omillar

Domen	**Jones va hammualliflar** [32]	**Tang va hammualliflar** [7]
Ishtirokchilar	Tasdiqlangan saratonli klinik holatlar; benign nazorat guruhi yo‘q. Diagnostik shubhali ketma-ket bemorlar kohortasi emas.	Oldindan tashxislangan ikki guruh qiyoslangan. Barcha noaniq jigar o‘choqlaridagi ishlashiga ko‘chirish cheklangan.
Indeks test	Agent tarqalishi va xarita diapazonini chegaralash natijaga ta’sir qiladi.	Kalibrlashdan tashqari baho; B_1 bir jinsliligi tekshirilmagan.
Nishon kasallik va referens	Gistologik tashxis o‘smaga tegishli; mustaqil to‘qima pH referensi o‘rnini bosmaydi.	Karsinoma gistologik tasdiqlangan; gemangiomadagi referens va uning ko‘r-ko‘rona talqini yetarlicha bayon qilinmagan.
Tahlil	Uch o‘choqni uch mustaqil bemor sifatida hisoblash mumkin emas.	Chiqarilgan tasvirlarning guruhlar bo‘yicha oqimi noaniq.
Aniqlik bahosining mavjudligi	Bemor darajasidagi aniqlik bahosi mavjud emas; formal QUADAS-3 yakuniy hukmi qo‘yilmadi.	Bemor darajasidagi aniqlik bahosi mavjud emas; formal QUADAS-3 yakuniy hukmi qo‘yilmadi.

7.3 Dalillar ishonchliligi va metatahlil imkoniyati

Dalilning ikki savoli ajratildi: o‘lchangan pH_e guruhlar orasida farqlanadimi va test alohida bemorni to‘g‘ri tasniflaydimi? Birinchi savol uchun jigar o‘smalari qiyosi mavjud; ikkinchisiga mos sonli aniqlik bahosi yo‘q. Shu sababli 8-jadval faqat kuzatuv tadqiqotidagi biomarker farqiga moslashtirilgan GRADE profilidir. U diagnostik aniqlikka, barcha organlardagi saratonlarga yoki pH diagnostikasining umumiy foydasiga berilgan yakuniy baho emas [166].

8-jadval. Jigar karsinomasi va gemangioma orasidagi pH_e farqi uchun moslashtirilgan GRADE profili

Baholash qismi	Asos va qaror	Ishonchlilikka ta’siri
Boshlang‘ich Daraja	Bir kuzatuv tadqiqotidagi guruhlararo biomarker qiyosi; natijalar jadvalida n = 20.	Past darajadan boshlandi.

Baholash qismi	Asos va qaror	Ishonchlilikka ta’siri
Sistematik xatolik xavfi	Kalibrlash va chiqarilgan kuzatuvlar haqidagi noaniqlik o‘lchangan farqning ishonchliligiga ta’sir qiladi.	Jiddiy; bir daraja pasaytirildi.
Natijalarning izchilligi	Xuddi shu klinik qiyosni takrorlagan ikkinchi mustaqil kohorta topilmadi.	Baholab bo‘lmaydi; izchillik tasdiqlanmadi.
Bilvositalik	Bitta organdagi ikki oldindan tanlangan tashxis barcha shubhali qattiq o‘smalarni ifodalamaydi.	Keng diagnostik qo‘llanishga ko‘chirish jiddiy cheklangan.
Noaniqlik	Mustaqil validatsiya yo‘q; guruhlararo farqning ishonch oralig‘i berilmagan. Kichik nning o‘zi alohida pasaytirish mezoni sifatida olinmadi.	Qo‘shimcha daraja soni belgilanmadi.
Nashr bilan bog‘liq tarafkashlik	Bitta mos qiyos bilan statistik baholash mumkin emas.	Mavjud emas deb qabul qilinmadi.
Darajani oshirish	Kuzatilgan katta ajralish o‘lchov va tanlashdagi muammolardan mustaqil tasdiqlanmagan.	Oshirish qo‘llanmadi.
Yakuniy profil	Biomarker farqining umumlashtiriladigan kattaligiga ishonch cheklangan.	Juda past. Diagnostik sezgirlik/spetsifiklik uchun baho berilmadi.

Kiritilgan ikki hisobot birlashtirishga mos ikki diagnostik effekt bermaydi: biri klinik imkoniyatni, ikkinchisi jigar o‘smalaridagi guruhlar farqini ko‘rsatadi. pH_e uchun bitta mos qiyos mavjud, aniqlik uchun esa birlashtiriladigan baholar yo‘q. Metatahlil, I^2, funnel plot va nashr tarafkashligining statistik testi bajarilmadi. Individual bemor ma’lumoti yo‘qligi agregat ma’lumotlar metatahliliga umumiy to‘siq deb qaralmaydi.

7.4 Klinik va tadqiqot ahamiyati

Ushbu sintez pH_eni inson o‘smasida fazoviy baholash g‘oyasi klinik sharoitga o‘tkazilganini ko‘rsatadi. 3 T tizimda miqdoriy xarita olish anatomik tasvirga metabolik mikromuhit haqida qo‘shimcha axborot qo‘shish uchun asos yaratadi. pH asosidagi diagnostikaning katta imkoniyati butun organizm uchun bitta chegara izlashdan ko‘ra, muayyan organdagi aniq klinik savolga mos funksional biomarker ishlab chiqishdadir. Guruhlar orasidagi ajralish kelgusi prospektiv validatsiya uchun yo‘nalish beradi; uning alohida bemordagi qiymati tashqi tekshiruvda aniqlanadi.

Keyingi diagnostik sinovda tashxisi hali aniq bo‘lmagan ketma-ket bemorlar, bir xil klinik referens, oldindan belgilangan pH chegarasi va tasvirni ko‘r-ko‘rona talqin qilish zarur. Agent yetib bormagan o‘choqlar tahlildan yashirin chiqarilmasdan, texnik muvaffaqiyatsizlik sifatida hisobotga kiritilishi kerak. pH qo‘shilgan model odatiy MRT modeliga nisbatan bemor darajasida tekshirilib, qo‘shimcha diagnostik qiymati va klinik qarorga ta’siri baholanadi. Bu yo‘nalish pHni tasviriy diagnostikaga qo‘shish uchun aniq tekshiriladigan imkoniyatdir.

Modulning chegaralari – bitta asosiy indeks, yordamchi veb-qidiruvning barcha yozuvlar bo‘yicha alohida registrga aylantirilmagani, oldindan ro‘yxatdan o‘tgan protokol va ikki mustaqil inson baholovchi yo‘qligi. Shu sababli qidiruv doirasidan tashqarida mos ishlar qolgan bo‘lishi mumkin. Metodologik audit va moslashtirilgan GRADE profili inson ekspertlari tomonidan mustaqil takrorlanmagan. Natijalar aynan belgilangan texnologiya va vaqt oralig‘iga tegishli.

8 pHga yo‘naltirilgan davolash va klinik tatbiq imkoniyatlari

pHga sezgir tashuvchi, proton transporti ingibitori va buferlashning ta’sir mexanizmlari farq qiladi. Tashuvchi kislotalilikdan dori chiqarish signali sifatida foydalanadi; ingibitor hujayraning pH boshqaruvini

buzadi; bufer tashqi muhitni o‘zgartiradi [3, 142, 143]. Har biri uchun yetib borish, kerakli muhitdagi ta’sir, toksiklik va o‘sma nazorati tekshiriladi.

2026 yilgi erdafitinib liposomasi pH 5.3 da bir soatda 49% dori chiqargan [12]. Bu sharoit tashqi o‘sma pHining 6.5 qiymatidan farq qiladi va endosoma yoki lizosomada faollashishga mos kelishi mumkin; buning uchun lokalizatsiya dalili kerak. Formulatsiyaning preklinik natijasi erdafitinib molekulasining klinik qo‘llanishiga qo‘shilib, yangi shakl tasdiqlangandek talqin qilinmaydi.

Buferlash va transportni nishonlashning immunoterapiyaga qo‘shilgan ijobiy tajribalari mavjud [31, 126, 144, 145, 146]. Ammo esomeprazol 4T1 modelida foyda, B16-F10da yomonlashish bergan [147]. Lansoprazol va amiloridning hujayra hamda sichqondagi ta’siri mos kelmagan [148], syrosingopin bilan MCT ingibitsiyasi esa kutilgan in vivo o‘zgarishni bermagan [135]. Dori sinfi yoki pHga ta’sirning o‘zi barcha o‘smalarda samarani belgilamaydi.

Klinik AZD3965 I fazasida 40 bemorda doza va xavfsizlik baholangan, yettita dozani cheklovchi toksiklik kuzatilgan [13]. SLC-0111 I fazasidagi 17 bemorda obyektiv javob bo‘lmagan, ikki bemorda kasallik 24 haftadan ko‘proq barqaror qolgan [14]. Bu sinovlar insonda nishonlash imkoniyatini ko‘rsatadi, lekin nazoratsiz stabilizatsiyani davolash ta’siri yoki yashovchanlik foydasi deb baholash mumkin emas. Mazkur eksperimental tizimlar uchun to‘plangan dalillar rutin onkologik qo‘llanishni asoslash darajasiga yetmagan; regulyator tasdiqlar bo‘yicha alohida to‘liq audit bajarilmagan.

Metabolik monitoringning davolash javobidan farqini dixloroatsetat (DCA) tajribasi yaxshi ko‘rsatadi. TS/A o‘smalarida uch kundan so‘ng pH_e o‘zgarishi davolangan guruhda $+0.10 \pm 0.03$, nazoratda -0.12 ± 0.03 bo‘lgan; 15-kunga kelib metabolik farq susaygan [21]. Shu ishda o‘sma o‘sishi yoki hayvon yashovchanligida ishonchli foyda ko‘rsatilmagan. Demak, erta metabolik javob mavjudligi klinik samaradorlikning o‘rnini bosmaydi, ammo rezistentlikni erta kuzatish uchun qo‘shimcha axborot berishi mumkin.

Bikarbonatning fundamental sichqon ishida pH_e oshib, pH_i o‘zgarmagan va ayrim metastaz natijalari yaxshilangan, B16 modelida esa foyda bo‘lmagan [149]. Keyingi immunoterapiya bilan kombinatsiya ishida ijobiy natijalar kuzatilgan [146]; ushbu manbaning Panc02 hujayra liniyasi kelib chiqishiga tuzatish e’lon qilingan (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0559). Bu ma’lumotlar tashqi muhitni buferlash gipotezasini qo‘llaydi, lekin bemorlarda saratonni tizimli ishqoriylashtirish bilan davolash samarasi isbotlanganini anglatmaydi.

Ayrim platformalar mahalliy kislotalashtirishni tashqi neytrallash bilan birlashtiradi. Nanokatalitik ferroptoz [150], Lipiodol Pickering emulsiyasi bilan embolizatsiya [151] va Fe/Pt elektrodlari orqali fazoviy boshqaruv [152] o‘smani shikastlash bilan immun muhitni o‘zgartirishga qaratilgan. Ularning farmakologiyasi oddiy ichiladigan buferdan farq qiladi. MRTda kuzatiladigan kislotalashtiruvchi nanoplatforma [153] ham o‘zgarishning yo‘nalishi bilan birga joyi, davomiyligi va hamroh kimyoviy jarayonlar muhimligini ko‘rsatadi.

Og‘iz orqali yuboriladigan kolorektal nanogellarda gastrointestinal tranzit va nishonga yetib borish [154], intravezikal liposomalarda ushlanib qolish va endotsitoz [12] asosiy amaliy masalalardir. Sharhlar bog‘ uzilishi, protonlanish va zaryad o‘zgarishi orqali chiqarilishni tavsiflaydi [142, 143]. Nazorat formulatsiyasi, fiziologik oqsil muhitidagi barqarorlik, chiqarilish kinetikasi va dori ekspozitsiyasi tekshirilgandagina pHga sezgirlikni samaradorlik bilan bog‘lash mumkin.

9-jadval. Terapevtik strategiyalarni qiyoslash

Strategiya va bosqich	Dalil va biologik nishon	Hal qilinmagan muammo
pH-sezgir liposoma, nanogel va peptidlar; preklinik [12, 154, 155]	Mahalliy yoki organelladagi kislotalilikda chiqarilish/faollashish	Insondagi farmakokinetika, immunogenlik, takroriy doza va tegishli pH oralig‘i.
L-DOS47; pankreatik sichqon modeli [144]	pH_e o‘rtacha +0.13; anti-PD1 javobini kuchaytirish	Kichik pH siljishining klinik ahamiyati va bemordagi nishonga ta’sir tekshirilishi kerak.

Strategiya va bosqich	Dalil va biologik nishon	Hal qilinmagan muammo
Transdermal bikarbonat; qovuq saratoni sichqon modeli [126]	Intratumoral pH va immun javobga ta'sir	Inson samaradorligi, mahalliy/tizimli xavfsizlik va ta'sir davomiyligi noma'lum.
PPI, amilorid yoki syrosingopin; eksperimental [135, 147, 148]	Proton yoki laktat/proton tashilishini o'zgartirish	In vitro–in vivo nomuvofiqlik va o'sma modeliga bog'liq yo'nalish.
AZD3965, MCT1 ingibitori; klinik I faza [13]	40 bemor; tavsiya etilgan II faza dozasi 10 mg kuniga ikki marta	Dozani cheklovchi toksiklik; samaradorlikni tasdiqlovchi nazoratli dalil emas.
SLC-0111, CAIX ingibitori; klinik I faza [14]	17 bemor; obyektiv javob 0; ikki uzoq stabilizatsiya	Kichik nazoratsiz sinov; pH farmakodinamikasi to'liq ko'rsatilmagan.
Ikki muhitli ferroptoz/immun strategiyalar; preklinik [11, 31, 150, 151, 152]	Tashqi muhit, sitozol yoki organella pH darajasini tanlab o'zgartirish	Hujayra turlari bo'yicha selektivlik, xavfsizlik va murakkab tizimni ishlab chiqarish.

8.1 Saratonsiz va saraton to'qimalarida pH farqining diagnostik va terapevtik istiqbollari

Inson to'qimalarida o'lchangan pH farqi o'smaning metabolik xususiyatlarini baholash uchun miqdoriy asos beradi. 10-jadvalda har bir saraton turi uchun ayni tadqiqotdagi saratonsiz to'qima bilan qiyos keltirilgan. Tirik organizmda olingan o'lchovlar hamda insondan ajratilgan to'qima namunalari alohida belgilandi. Bu qiyosiy sintez 7.1-bo'limdagi ekzogen CEST-MRT sistematik modulidan kengroq doirani qamrab oladi.

10-jadval. Inson organlarida saratonsiz va saraton to'qimalarining pH qiymatlari

Organ va o'sma Muhit	Saratonsiz to'qima pH	Saraton to'qimasi pH	ΔpH	Usul va manba
Miya · glioblastoma pH_i	7.04 ± 0.01 Sog'lom ko'ngillilar (n = 36)	7.12 ± 0.02 Glioblastoma (n = 16)	+0.08	In vivo ^{31}P-MRS [167]
Miya · yangi tashxislangan glioma pH_i	7.006 ± 0.012 Normal ko'ringan oq modda	7.057 ± 0.024 O'smaning butun hajmi	+0.051	In vivo 7 T ^{31}P-MRST, 12 bemor [10]
Miya · glioma pH_e bahosi	7.34 ± 0.05 Qarama-qarshi oq modda	7.44 ± 0.01 O'sma sohasi	+0.10	In vivo 7 T ^{31}P-MRST, 3 bemor [168]
Jigar · gepatotsellyulyar karsinoma pH_e	7.31 ± 0.12 O'smaga tutash parenxima	6.66 ± 0.19 Karsinoma sohasi	−0.65	In vivo 3 T ioversolli CEST-MRT, 15 bemor [7]
O'pka · bronxial o'sma pH_e	7.30 ± 0.33 Saratonsiz to'qima (n = 10)	6.46 ± 0.35 O'sma to'qimasi (n = 8)	−0.84	Ex vivo perfuziya qilingan inson o'pkasi [169]
Sut bezi · birlamchi karsinoma pH_i	≈7.3 Saratonsiz to'qima organoidlari	≈7.5 O'sma to'qimasi organoidlari	≈+0.2	Ex vivo fluoressent mikroskopiya, 1F-rasm [170]
Yo'g'on ichak · adenokarsinoma pH_i	≈7.2 Saratonsiz epiteliy kriptalari	≈7.6 adenokarsinoma kriptalari	≈+0.4	Ex vivo fluoressent mikroskopiya, 1b-rasm [171]

Izoh. ΔpH o'sma va saratonsiz to'qima uchun keltirilgan o'rtachalar ayirmasidir. ≈ bilan berilgan pH qiymatlari CO_2/HCO_3^- mavjud sharoitdagi grafiklardan taxminan o'qilgan. ± qiymatlar manbalardagi

shaklda saqlandi. Jigar parenximasining 7.31 qiymati fantomda ko‘rsatilgan 6.0–7.2 kalibrlash oralig‘idan yuqori [7]. Gliomadagi pH_e bahosiga qon fosfatining signali hissa qo‘shgan bo‘lishi mumkin [168].

Saraton diagnostikasida pH farqidan foydalanish

Jigarda o‘sma va tutash parenxima o‘rtasida kuzatilgan 0.65 birlik pH_e tafovuti anatomik MRTga metabolik xarita qo‘shish uchun asos beradi [7]. Bunday xarita tuzilishi o‘xshash o‘choqlarda to‘qimaning kislotaliligini taqqoslashga yordam berishi mumkin. Klinik sinovda pH_e qo‘shilgan MRT va standart MRT natijalari bir xil bemorlarda mustaqil referens tashxisga nisbatan qiyoslansa, mazkur signalning qo‘shimcha diagnostik qiymatini o‘lchash mumkin.

Miyada gliomaning pH_i xaritasi o‘sma ichidagi metabolik jihatdan farqli sohalarni ko‘rsatish uchun istiqbolli. Paech va hammualliflar pH_i bilan Ki-67 proliferatsiya indeksi orasida musbat bog‘liqlikni kuzatgan [10]. Bu bog‘liqlikni biopsiya joyini tanlash yoki ketma-ket MRT tekshiruvlarida o‘sma hududini kuzatish uchun sinab ko‘rish mumkin. O‘pkadagi ex vivo pH_e kontrasti esa klinik pH zondlarini ishlab chiqishga asos beradi. Sut bezi va yo‘g‘on ichak namunalaridagi pH_i o‘zgarishlari ajratib olingan to‘qimaning funksional xususiyatlarini baholash uchun alohida yo‘nalish ochadi [169, 170, 171].

Mahalliy pH korreksiyasi va davolash javobini kuzatish

Kislotali mikromuhit aniqlangan o‘smalarda pH_eni mahalliy ko‘tarish immun hujayralar faoliyatiga qulayroq sharoit yaratish uchun o‘rganilmoqda. Oshqozon osti bezi saratonining sichqon modelida o‘smaga yo‘naltirilgan L-DOS47 pH_eni o‘rtacha 0.13 birlikka oshirgan. Uni anti-PD-1 bilan birga qo‘llash anti-PD-1 monoterapiyasiga nisbatan o‘sma o‘sishini kuchliroq susaytirgan [144]. Sichqon modellaridagi buferlash tajribalari ham mahalliy atsidozni kamaytirishni immunoterapiyaga qo‘shib tekshirish uchun biologik asos beradi [146].

Sut bezi va yo‘g‘on ichak karsinomalarida pH_ining yuqoriroq saqlanishi hujayraning kislotani chiqarish tizimlarini terapevtik nishon sifatida o‘rganishga undaydi. Yangi ajratilgan to‘qimalardagi tajribalarda sut bezi karsinomasida Na^+ va HCO_3^- kotransporti, yo‘g‘on ichak adenokarsinomasida esa Na^+/H^+ almashinuvi e’tiborga molik bo‘lgan [170, 171]. O‘sma kislotaliligidan pHga sezgir dori tashuvchilarni faollashtirish uchun ham foydalanish mumkin. Bunda tashuvchining dori chiqarish diapazoni uning yetib boradigan muhitidagi pH qiymatlari bilan moslashtiriladi [12, 142, 143].

pH xaritasini davolashdan oldin va keyin takror olish aralashuvning o‘sma mikromuhitiga ta’sirini erta kuzatish imkonini beradi. Dixloroatsetat bilan o‘tkazilgan hayvon tajribasida bunday xaritalash vaqt bo‘yicha o‘zgaruvchi metabolik javobni qayd etgan [21]. Keyingi klinik tadqiqotlarda boshlang‘ich pH xaritasi bemorlarni guruhlashga, takroriy xarita esa aralashuvning nishonga ta’sirini baholashga xizmat qilishi mumkin. Ushbu o‘zgarishlarni o‘sma javobi va bemor uchun muhim yakunlar bilan bog‘lash diagnostika hamda davolash monitoringi uchun yagona tadqiqot yo‘lini shakllantiradi.

9 Kislota asos aralashuvlarining miqdoriy klinik sintezi

UBI, BiCARB va VALOR-CKD surunkali buyrak kasalligida turli vosita va yakunlarni tekshirgan [23, 24, 156]. UBIda ochiq dizayn va standart parvarish, BiCARBda yoshi katta bemorlar va jismoniy funksiya, VALOR-CKDda boshqa dori hamda kichik erishilgan bikarbonat farqi mavjud. UBIning tuzatilgan 1–3-yil dozalari 0.56, 0.55 va 0.54 mmol/kg/kun (DOI: 10.1007/s40620-020-00742-z). Natijalar ishqoriylashtirish haqidagi bitta umumiy hukmga birlashtirilmaydi.

BiCARBdagi 457 va 400 nojo‘ya hodisa hodisalar sonidir, tegishli bemorlar soni emas [24]. Kognitiv pilotdagi guruh ichidagi $p = 0.03$ natijasi platseboga nisbatan $p = 0.39$ bilan birga talqin qilinadi [157]. Siydik pH darajasining oshishi, siydik TGF-βsi o‘zgarmasligi [158] hamda veverimer metatahlilida HCO_3^- oshishi [159] biomarker yaxshilanishini organ himoyasi bilan avtomatik tenglashtirib bo‘lmasligini ko‘rsatadi.

BICARICU-2da 640 randomizatsiyalangan bemordan 627 nafari tahlil qilingan; 90 kunlik o‘lim bikarbonat va nazorat guruhlarida mos ravishda 62.1% va 61.7% bo‘lgan [160]. RRT kamayishi o‘lim natijasining o‘rnini bosmaydi. Ikki BICAR sinovining 1016 bemorli individual ma’lumotlar metatahlilida ham umumiy o‘lim RR 0.96 (95% IO 0.86–1.07), RRT boshlanishi esa RR 0.69 (95% IO 0.60–0.79) bo‘lgan [22]. RRTni boshlash qarori atsidemiya mezoniga ham bog‘liq: pHning tuzatilishi ushbu mezon bo‘yicha

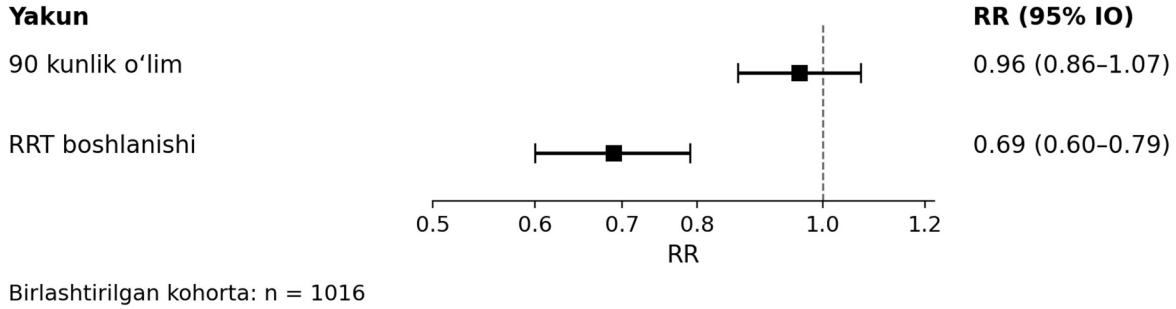
RRTga ehtiyojni kamaytirishi mumkin. Shu bois RRT kamroq boshlangani buyrak parenximasining tiklanishi yoki barcha ko‘rsatmalar bo‘yicha ehtiyoj kamayganini bevosita isbotlamaydi.

IPD metatahlilining chuqur atsidemiya kichik guruhida o‘lim RR 0.80 (95% IO 0.68–0.93), o‘zaro ta’sir p = 0.006 bo‘lgan [22]. Annotatsiya va metodlarda chegara pH ≤7.10, natijalar bo‘limida esa pH <7.10 shaklida berilgan; aynan 7.10 qiymatining guruhga kiritilishi ochiq matndan bir xil talqin qilinmaydi. Bu tafovutni muallifning ma’lumot yoki tahlil kodi asosida aniqlashtirish zarur. Guruhosti tahlili oldindan belgilangan bo‘lsa-da, mualliflar uni eksplorator deb talqin qilgan va ko‘p martalik qiyoslashga tuzatish kiritmagan. Natija keyingi tekshiruv uchun signal bo‘lib, umumiy o‘lim natijasini almashtirmaydi.

11-jadval. Kislota-asos aralashuvlarining klinik natijalari

Tadqiqot va tahlil soni	Mualliflar bergan miqdoriy natija	Qiyoslashdagi muhim farq
UBI, 2019; 740 bemor tahlili [156]	Kreatinin ikki baravar oshishi: bikarbonat 6.6%, standart parvarish 17.0%; p < 0.001	Ochiq dizayn; 795 dastlabki bemor va 740 bemor tahlili bir son emas.
BiCARB, 2020; 300 bemor randomizatsiyalangan [24]	SPPB tuzatilgan farqi −0.4; 95% IO −0.9–0.1; p = 0.15; birlamchi yakun 187 bemorda mavjud	Yoshi ≥60; jismoniy funksiya yakuni. Yo‘qolgan ma’lumot va doza UBI bilan farq qiladi.
VALOR-CKD, 2024; n = 1480 [23]	Buyrak asosiy yakuni HR 0.99; 95% IO 0.8–1.2; p = 0.90	Veverimer; guruhlar orasidagi HCO_3^- farqi ≈1 mEq/L. Bu bikarbonat bilan bevosita qiyos emas.
Sitrat–bikarbonat RCT, 2024; n = 124 [161]	eGFR farqi −0.99 mL/min/1.73 m²; 95% IO −2.51–0.93; p = 0.20. To‘xtatish: 4.8% va 17.7%; p = 0.02	Faol preparatlar qiyosi; davolamaslikka nisbatan foydani baholamaydi.
BICAR-ICU, 2018; n = 389 [162]	Birlamchi kompozit farqi −5.5 foiz punkt; 95% IO −15.2–4.2; p = 0.24	Umumiy neytral natija; AKI guruhosti signali keyingi sinovdan alohida baholanadi.
BICARICU-2, 2025; n = 627 tahlil [160]	90 kunlik o‘lim farqi +0.4 foiz punkt; 95% IO −7.2–8.0; p = 0.91. RRT farqi −15.5 foiz punkt; 95% IO −23.1–−7.8	O‘lim va RRT turli yakunlar; birini ikkinchisining o‘rniga qo‘yib bo‘lmaydi.
BICAR IPD, 2026; n = 1016 [22]	O‘lim RR 0.96 (0.86–1.07), p = 0.51; RRT RR 0.69 (0.60–0.79)	[160] va [162] bemorlarining qayta tahlili. Mustaqil uchinchi sinov emas.

Izoh: IO – ishonch oralig‘i; HR – hodisa yuz berish tezliklari nisbati; RR – nisbiy xavf; RRT – buyrak o‘rnini bosuvchi terapiya; SPPB – jismoniy funksiyani qisqa baholash testlari majmuasi. Foiz punkti ikki ulushning mutlaq farqini bildiradi. Baholar manbadan ko‘chirildi; yangi birlashtirilgan effekt yoki metatahlil hisoblanmadi. Statistik ahamiyatga erishilmagani effekt yo‘qligi yoki usullarning ekvivalentligi isboti sifatida talqin qilinmadi.



2-rasm. Ikki BICAR sinovining e’lon qilingan individual bemor ma’lumotlari metatahlilidagi 90 kunlik o‘lim va RRT boshlanishi uchun RR hamda 95% IO [22]. Baho va oraliqlar manbadan olindi; yangi metatahlil hisoblanmadi. Ikkala yakun bir xil birlashtirilgan kohortaga tegishli. RRT kamayishi o‘lim kamayishining o‘rnini bosmaydi.

10 Ziddiyatlar va metodologik cheklovlarning sintezi

Natijalar tafovuti har doim biologik ziddiyatni bildirmaydi. pH_i, pH_e va bo‘shliq pHini aralashtirish, turli kattaliklarni o‘lchash, vaqt va ta’sir davomiyligining farqi, biokimyoviy va klinik yakunlarni qiyoslash soxta qarama-qarshilik tug‘dirishi mumkin. Shu omillar tekshirilgach qolgan tafovut biologik yoki davolash samarasi haqidagi noaniqlik sifatida saqlanadi [11, 19, 22, 33, 105, 163].

12-jadval. Natijalar o‘rtasidagi ziddiyatlar, metodologik cheklovlar va tekshirish yo‘llari

Ko‘rinadigan ziddiyat	Ehtimoliy izoh va dalil holati	Hal qiluvchi tekshiruv
Gliomada pH_i yuqori; ko‘p o‘smada pH_e past [7, 10]	Turli muhitlar; biologik jihatdan birga mavjud bo‘lishi mumkin	Bir bemorda pH_i va pH_eni muvofiqlashtirilgan vaqtda o‘lchash.
MPC ingibitsiyasidan so‘ng CEST pH_e −0.22; ^{31}P-NMR sezilarli farqsiz [163]	Signal muhiti, ajratish va sezgirlik farqi; sabab yakuniy aniqlanmagan	Fazoviy moslashtirish, agent tarqalishi va bir xil muhit referensi.
Mukovissidozda ayrim ishlarda atsidoz, boshqalarida farq yo‘q [98, 99, 100, 104]	Tur, yosh, soha, dinamik tebranish va kompensator oqimlar; bir omil bilan tushuntirilmagan	Standart CO_2/namlik, kalibrlash, anatomik joy va nafas sikli protokoli.
Esomeprazol 4T1da foyda, B16-F10da yomonlashish [147]	O‘sma va immun kontekstga bog‘liqlik; universal foyda yo‘q	Bir xil doza, pH nishonga ta’siri va immun tarkibni ko‘p modelda qiyoslash.
Syrosingopin in vitro faol, in vivo pH_e va o‘sma yakuni neytral [135]	Ekspozitsiya, kompensatsiya yoki mikromuhit ehtimoli; ajratib isbotlanmagan	Farmakokinetika, intratumoral dori va transport oqimini birga kuzatish.
ONM-100 ilk natijalari yuqori, o‘pka II fazasi past [15, 18]	O‘sma turi, chekka yoki o‘choq yakuni, kamera va signal chegarasi farqi	Oldindan belgilangan bemor darajasidagi mezon va mustaqil gistologik referens.
UBI foydali, BiCARB va VALOR neytral [23, 24, 156]	Bemorlar, vosita, erishilgan farq, ko‘r dizayn va birlamchi yakunlar farqi	Yetarli biomarker ajralishi va klinik yakunli, ko‘p markazli sinov.
Bikarbonat RRTni kamaytiradi, umumiy o‘limni emas [22, 160]	Turli yakun; RRT qarori pHga bog‘liq bo‘lishi mumkin	RRT mezonlarini standartlashtirish, buyrak tiklanishi va bemor uchun muhim natijalar.
Glioma 2025 tahlili va 2024 xaritalash ishi [10, 88]	11 bemorli qayta tahlil avvalgi ma’lumotlardan foydalanadi; mustaqil kohorta emas	Bemor identifikatorlari va kiritish sanalari bo‘yicha ma’lumot manbasini ajratish.
Kichik DeepCEST RMSE, ammo o‘rtacha korrelyatsiya [8]	Tor dinamik oraliq va modelning o‘rtachaga yaqinlashtirishi ehtimoli	Mustaqil, yuqori ajratishdagi referens; diapazon bo‘yicha xato va moslik tahlili.

Jigar CEST ishida gemangioma guruhining o‘rtacha pH bahosi kalibrlash oralig‘idan tashqarida qolishi ekstrapolyatsiya noaniqligini oshiradi [7]. DOY ishida kuzatuvlarning katta qismi senzuralangani va bir bemordan takror o‘lchovlar olingani diagnostik chegaraning ishonchliligini baholashda hisobga olinishi kerak [116]. Bu cheklovlar asosiy natijalar bilan birga talqin qilinadi.

Kohorta ustma-ustligi bo‘yicha ONM-100/HNSCC juftligi tasdiqlandi [18, 136]; BICAR IPDning ikkita asosiy sinovga bog‘liqligi ham aniq [22, 160, 162]. O‘pkaning dastlabki va keyingi hisobotlari uchun bemor darajasidagi to‘liq moslik ro‘yxati mavjud ochiq dalillardan to‘liq tiklanmadi [15, 16]. Shu sababli ular mustaqil tasdiq sifatida qo‘shib hisoblanmadi, ammo to‘liq bir xil kohorta deb ham qat’iy e’lon qilinmadi.

11 Ilmiy xulosalar va kelgusi tadqiqot yo‘nalishlari

pHni muhit, vaqt va usul bilan belgilangan funksional biomarker sifatida rivojlantirish maqsadga muvofiq. Inson gliomasi, jigar o‘smasi, yara va reflyuks kuzatuvlari turli klinik imkoniyatlarni ko‘rsatadi [7, 10, 71, 116]. O‘sma atsidozining biologik asosi kuchli, biroq diagnostik yoki terapevtik qiymat o‘lchov validatsiyasi hamda bemor uchun muhim natijalar bilan tasdiqlanadi [1, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Keyingi tadqiqotlar uchun quyidagi gipotezalar taklif etiladi; ular ushbu sintezda isbotlangan natijalar sifatida berilmaydi.

Bir xil o‘smada pH_i/pH_e gradienti va kislotali sohalar ulushi o‘rtacha pHdan ko‘ra terapiyaga javobni yaxshiroq bashorat qilishi mumkin. Prospektiv sinovda ikkala muhit, perfuziya va nekroz bir vaqtda xaritalanib, qo‘shimcha prognostik qiymat tekshirilishi kerak.

Mukovissidozda standartlashtirilgan nafas sikli davomida pH tebranish amplitudasi statik o‘rtachadan ko‘ra himoya funksiyasiga yaqinroq marker bo‘lishi mumkin. Nazal va bronxial natijalar alohida validatsiya qilinishi lozim.

pHga yo‘naltirilgan immunoterapiya samarasi o‘sma turi bilan birga proton transporti profili, immun tarkib va boshlang‘ich pH gradientiga bog‘liq bo‘lishi mumkin. Bir xil rejim ko‘p modelda, keyin esa biomarker bo‘yicha guruhlarga ajratilgan klinik sinovda tekshirilishi kerak.

ML xaritalaridagi xato past va yuqori pH sohalarida bir xil bo‘lmasligi mumkin. Tashqi test bemor va markaz darajasida ajratilib, kalibrlash, Bland–Altman mosligi, diapazon bo‘yicha xato hamda muvaffaqiyatsiz voksel ulushi oldindan belgilanishi lozim.

Mahalliy pHni o‘zgartirishning foydasi biomarker siljishidan ko‘ra o‘sma nazorati, RRTsiz kunlar, jismoniy funksiya yoki yashovchanlik bilan baholanishi kerak. Birlamchi yakun va klinik muhim minimal farq sinov boshlanishidan oldin belgilanadi.

Standartlashtirishning amaliy yadrosi – namuna muhiti, datchik joyi, kalibrlash oralig‘i, harorat, CO_2 sharoiti, B_0/B_1 tuzatishi, kontrast dozasi, signal yetishmagan o‘lchovlar, fazoviy ajratish va vaqtni bir xil shaklda qayd etishdir. Statistik hisobotda bemor, hayvon, hujayra, kesim va voksel hisob birliklari ajratilishi, bir shaxsdan takror o‘lchovlar bog‘liqligi hisobga olinishi zarur. Bu talablar mavjud texnologiyalarni adolatli qiyoslashga xizmat qiladi.

12 Xulosa

pHni baholash o‘lchanadigan muhitni aniq belgilashdan boshlanadi. Qon, siydik, bo‘shliq suyuqligi, sitozol va organella pHlari bir-birini to‘liq ifodalamaydi. Elektrokimyoviy va optik sensorlar vaqt bo‘yicha monitoringni, MR usullari esa chuqur to‘qimaning fazoviy tahlilini kengaytiradi. Laboratoriya ajratishi, pHga sezgirlik va bemordagi mutlaq aniqlik alohida xususiyatlardir [4, 5, 7, 8, 25, 38].

pH o‘zgarishlari buyrak kasalligi, ishemiya, nafas yo‘li disfunksiyasi, fibroz, refluks va yara bitishida muhim axborot beradi. Ammo ayrim kasalliklarda o‘lchangan pH farqi topilmasligi boshqa metabolik buzilishlar mavjudligini inkor etmaydi [38, 86, 99, 100]. Muayyan aralashuvga javoban pH yoki bikarbonat ko‘tarilishi ham bemorning yashovchanligi va funksiyasi yaxshilanishini avtomatik bildirmaydi [22, 23, 24, 157, 160].

O‘sma atsidozi metabolik moslashuv, immun faoliyat, lipid olish va dori rezistentligi bilan bog‘liq. Bu biologik asos diagnostik izlanishlar uchun imkoniyat yaratadi. Kichik pilot va texnik bajarilishning o‘zi mustaqil klinik foydani tasdiqlamaydi [11, 15, 18, 123, 124, 125]. Tashuvchi, transport ingibitori va mahalliy buferlash o‘z farmakodinamikasi hamda xavfsizlik mezonlari bilan baholanadi [12, 13, 14, 31, 126].

Ekzogen CEST-MRT bo‘yicha qo‘shimcha sistematik tahlil inson o‘smasida pH_e xaritalashning klinik bajarilishi va istiqbolli guruhlararo ajralishni ko‘rsatdi. Shu bilan birga, tanlangan korpus alohida bemor uchun ishonchli diagnostik chegarani belgilashga yetmadi. Bu natija pHga asoslangan diagnostikani standart MRTga qo‘shimcha funksional biomarker sifatida, kalibrlash va tashqi validatsiya bilan rivojlantirish zarurligini asoslaydi [7, 32].

Keyingi rivojlanish umumiy kalibrlash va hisobot standartlari, bemor yoki donor bo‘yicha ajratilgan tashqi validatsiya, oldindan belgilangan fazoviy-vaqt biomarkerlari va klinik ahamiyatli yakunli nazoratli sinovlarga bog‘liq. Mavjud dalillar aniq biologik savolga javob beradigan muhitga xos pH biomarkerlarini rivojlantirishni qo‘llab-quvvatlaydi.

Adabiyotlar

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)

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.

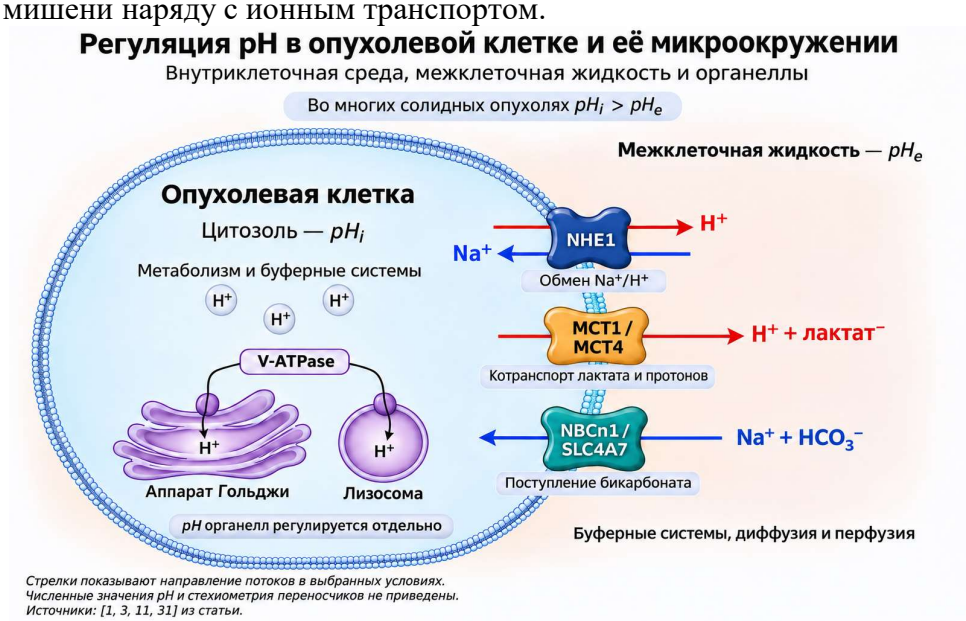


Рисунок 1. Компартменты pH опухолевой клетки и ее микроокружения. Транспорт протонов и лактата, а также поступление бикарбоната участвуют в формировании градиента между цитозолем и внеклеточной средой. pH органелл регулируется отдельно. Схема составлена по [1, 3, 11, 31]; стрелки упрощенно показывают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

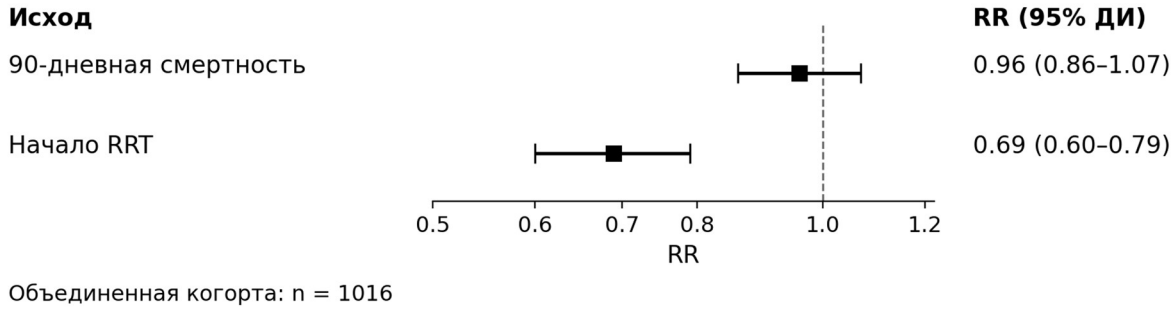


Рисунок 2. RR и 95% ДИ 90-дневной смертности и начала RRT в опубликованном IPD-метаанализе двух BICAR [22]. Оценки взяты из источника; новый метаанализ не проводился. Оба исхода относятся к одной объединенной когорте. Уменьшение RRT не означает снижения смертности.

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)

Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

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

THE USE OF pH IN THE DIAGNOSIS OF DISEASES

Ibragim R. Askarov
Andijan State University Professor of the Department of Chemistry, Doctor of Chemistry, Honored Inventor of Uzbekistan, Chairman of the TABOBAT Academy of Uzbekistan
https://orcid.org/0000-0003-1625-0330
Obidjon Sh. Abdulloev
Andijan State University Head of the Department of Chemistry of Natural Compounds and Foods, Doctor of Chemistry (DSc), Professor, Member of the Academy Tabobat of Uzbekistan
https://orcid.org/0000-0003-2289-1273
Barno I. Xolmirzaeva
"Oltin Vodiy Tabiati" Clinic Specialist
https://orcid.org/0009-0002-9888-4491

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

Keywords: pH homeostasis; extracellular acidosis; electrochemical sensor; optical sensor; ^{31}P MRS; acidoCEST MRI; hyperpolarized MRI; tumor microenvironment; cancer diagnosis; pH-responsive drug carrier.

Annotation

Objective. To assess technologies for measuring pH in organs and tissues, the relationship of local and systemic acid–base changes to disease, and their clinical translation into cancer diagnosis and treatment.

Methods. A narrative synthesis combined targeted literature searches prioritizing studies published in 2016–2026, foundational sources, DOI-based bibliographic checks, and evidence extraction from primary reports. The core corpus reviewed through 1 November 2026 comprised 163 unique articles. Europe PMC records linked to PubMed, Crossref, publisher websites, and electronic scholarly sources were consulted; Consensus supported supplementary searches and identification of relevant source sections. Intracellular, extracellular, organellar, luminal, and biofluid pH were considered separately. A bounded systematic module examined human studies published from 1 January 2016 through 3 November 2026 that quantified tumor extracellular pH using exogenous CEST MRI.

Results. Relevant full-text sections were verified for 90 core sources; reliance on abstracts, selected excerpts, or a preprint was recorded for the remainder. Electrochemical and optical sensors support continuous local measurements, whereas ^{31}P MRS and CEST provide spatial information; their outputs are not interchangeable. Tumor acidosis is associated with metabolic, immune, and membrane processes. Clinical diagnostic studies remain limited by small samples, heterogeneous probe delivery, and inadequate independent reference measurements. Most pH-directed anticancer approaches remain preclinical or in early clinical trials. Correcting acid–base biomarkers can improve selected clinical outcomes, although survival benefits have not been consistent. The systematic module screened 83 unique records and included two clinical reports. These demonstrated the feasibility of pH_e mapping and its promise as a diagnostic biomarker, but provided insufficient data to estimate patient-level sensitivity and specificity.

Conclusion. The clinical value of pH depends on the biological compartment, its spatial and temporal variation, and measurement calibration. Priorities include compartment-specific monitoring, multicenter diagnostic validation against independent references, and trials linking biomarker changes to outcomes that matter to patients.

How to Cite

Askarov, I. R., Abdulloyev, O. S., & Xolmirzayeva, B. I. THE USE OF pH IN THE DIAGNOSIS OF DISEASES. *Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine*, *5*(5). https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol5.iss5.2026.760

1 Introduction

Proton activity influences enzymatic reactions, membrane transport, and protein signaling. Clinical acid–base assessment generally relies on blood measurements, which may differ from conditions in interstitial fluid, the cytosol, and organellar microdomains. Extracellular acidification alongside relatively alkaline intracellular pH is a well-studied example in cancer biology [1, 2, 3]. Measuring local pH over space and time can reveal metabolic activity; whether that signal identifies a particular disease requires separate validation.

Over the past decade, advances have centered on miniaturized, stable proton-sensitive electrodes and optical materials [4, 5, 6], pH-sensitive imaging with CEST, ^{31}P spectroscopy, and hyperpolarized substrates [7, 8, 9, 10], and the use of tumor acidity to activate molecular probes, control drug release, or provide a therapeutic target [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. Analytical sensitivity in phantoms, biological responses in animals, and clinical benefit in patients represent successive stages of evidence.

Comparisons across studies are difficult because technologies interrogate different compartments and use different validation criteria. Tumor pH_e estimated with an exogenous CEST agent is distinct from an endogenous amine-CEST signal or pH_i-sensitive ^{31}P MRS [10, 19]. Counting voxels, tissue sections, or cells as independent patients overstates precision [8, 18, 20]. In intervention studies, changes in pH or HCO_3^- do not consistently track tumor control, physical function, or mortality [21, 22, 23, 24].

This review compares the analytical properties of pH measurement methods, interprets organ-specific pathological changes in their biological context, and assesses the clinical maturity of oncological applications. The central questions concern the compartment measured, calibration and reference methods, replication in independent cohorts, and the effect of pH-directed interventions on clinical outcomes.

2 Literature search and synthesis methods

The main search window was 1 January 2016 to 1 November 2026, with earlier foundational studies included separately. Thirty-two targeted Europe PMC queries returned 857 records; removal of 52 exact duplicates left 805 unique candidates. From these, 163 journal articles covering measurement methods, organs, and oncology were selected. Seventy-eight were published in 2024–2026 and five before 2016. Not all result pages were retrieved for this broad corpus, so the overall review remains narrative. A bounded systematic module with a separately documented search and eligibility criteria was added; this does not make the entire 163-source corpus a systematic review.

Search blocks combined “hydrogen-ion concentration/pH,” “intracellular/extracellular,” organ and disease names, and terms including “sensor,” “fluorescence,” “magnetic resonance spectroscopy,” “CEST,” “hyperpolarized,” “tumor microenvironment,” “diagnosis,” and “therapy” using Boolean operators. Europe PMC records linked to PubMed and their abstracts were reviewed. DOI, title, author, and journal metadata were checked against Crossref. Scopus and Web of Science were not searched directly.

Eligible original studies measured pH in an organ or biological compartment, evaluated a pH-sensitive signal, investigated a pH-related disease mechanism, or tested a relevant intervention. Methodological papers, clinical consensus statements, reviews, and meta-analyses provided context. Unrelated reports, exact duplicate publications, and materials with unconfirmed bibliographic identity were not used as evidence. Cellular, animal, human, in silico, and secondary synthesis designs were distinguished.

Relevant full-text sections were initially checked for 29 sources. For the remaining 134 DOIs, publisher links, electronic repositories, Europe PMC XML, Crossref metadata, and OpenAlex locations were searched. Fifty-nine full copies were obtained and relevant sections of one additional full-text webpage were checked. Final published full texts were unavailable for 73 sources, with a preprint found for one further

source. The systematic module additionally verified the clinical methods and results of [32]. Access status for the core 163 sources was consequently recorded as relevant full-text sections for 90, abstracts for 69, abstracts plus selected excerpts for three, and an abstract plus a preprint for one. Obtaining a full copy does not imply that all supplementary materials were reviewed.

Consensus received the corpus and research task for an expanded supplementary search. Its synthesis and excerpts were retained separately. A synthesis citing 100 sources was not counted as a completed audit of 134 DOIs or as 100 new independent studies. For some sources without primary full-text access, Consensus supplied methods or results excerpts; these were not labeled as full-text reviews. Reference markers denote access: F, relevant full-text sections; C, abstract plus selected excerpts; A, abstract; and A/P, abstract plus a preprint whose equivalence to the final publication was not fully established. These markers do not rate study quality.

Findings were compared by compartment, technology, calibration range, independent sampling unit, control group, and outcome. Primary reports were preferred for original results, and meta-analyses and subgroup reanalyses were linked to their underlying cohorts. RoB 2 and SYRCLE were not formally applied to the broad corpus. For the diagnostic module, QUADAS-3 eligibility was assessed and an adapted evidence profile based on GRADE domains was developed for biomarker differences. Two independent human reviewers did not conduct separate screening. Associations were distinguished from causation and statistical significance from clinical importance. No new meta-analysis was conducted because independent clinical estimates suitable for pooling were insufficient, rather than because individual patient data were unavailable.

Abbreviations. MRI, magnetic resonance imaging; MRS, magnetic resonance spectroscopy; MRSI, magnetic resonance spectroscopic imaging; CEST, chemical exchange saturation transfer; APT, amide proton transfer; RMSE, root mean square error; MAE, mean absolute error; ROI, region of interest; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; DFU, diabetic foot ulcer; HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma; RRT, renal replacement therapy; IPD, individual participant data; eGFR, estimated glomerular filtration rate; AUC, area under the receiver operating characteristic curve; ASL, airway surface liquid.

2.1 Systematic module question and eligibility criteria

The question was whether quantitative mapping of extracellular pH in adult human solid tumors using CEST MRI with an exogenous iodinated agent provides evidence for distinguishing malignant from benign lesions. The primary outcome was patient-level diagnostic accuracy against an independent reference diagnosis. Secondary outcomes were between-group pH_e differences, mapping feasibility, and uninterpretable measurements. Histopathology or an appropriate clinical reference can establish disease status without independently establishing the analytical accuracy of the pH measurement.

Original clinical reports had to provide a numerical in vivo pH_e estimate for a human solid tumor or describe an attempt to obtain one. Lack of a control group did not preclude inclusion in the feasibility synthesis. Reports limited to animals, cells, or phantoms; nononcological studies; reviews and methods chapters; protocols without results; and endogenous APT/amine-CEST measurements not converted to absolute pH_e were excluded. The module therefore does not encompass all clinical evidence for ^{31}P MRS, deepCEST, or pH-activated surgical fluorescence, which remain within the narrative review.

2.2 Search and assessment procedures

The Europe PMC index, including PubMed-linked records, was searched in title and abstract fields on 3 November 2026. PubMed was not counted as a separate second database. One query covered acidoCEST and iodinated CEST agents; the other combined extracellular pH/tumor acidity/acidosis, CEST, and patient/clinical/human terms. The publication window was 2016-01-01–2026-11-03, without a language filter. All records returned by both queries were retrieved and deduplicated by DOI or, if absent, source and identifier. Complete queries, counts, and selection reasons are provided in the electronic supplement. PRISMA 2020 principles guided transparent reporting of the selection flow [164].

Screening and data extraction were assisted by ChatGPT and do not represent screening or agreement by two independent human reviewers. The protocol was not preregistered. Extracted fields included participant numbers, tumor type, agent, field strength, calibration range, reference method, independent unit

of analysis, failed measurements, and information needed to assess accuracy. Patients, lesions, and voxels were counted separately. Reports excluded after examination of relevant full-text sections are listed with reasons in the electronic supplement.

QUADAS-3 v1.2 requires a numerical diagnostic accuracy estimate as the unit of assessment [165]. The reports were first checked for eligible sensitivity, specificity, or another accuracy estimate. Where none was available, no formal overall QUADAS-3 risk judgment was assigned; a methodological audit organized around its four domains was presented instead. RoB 2 and SYRCLE were not appropriate for the selected clinical observational question. The five GRADE domains were adapted to between-group biomarker differences [166]; the resulting profile is not a formal GRADE assessment of diagnostic accuracy.

3 pH homeostasis and biological compartments

pH is a logarithmic measure of proton activity and has no concentration unit. Buffers, the CO_2/HCO_3^- system, metabolism, and membrane transport of protons and bicarbonate jointly determine local conditions. NHE1, monocarboxylate transporters, carbonic anhydrases, and related systems maintain pH while influencing signaling and metabolic adaptation [1, 2, 3]. A single “organ pH” therefore inadequately defines most biological or clinical questions.

Blood pH, intracellular pH (pH_i), extracellular pH (pH_e), organellar pH, and luminal fluid pH are distinct quantities. Urine pH is not renal parenchymal pH; exhaled breath condensate pH is not bronchial ASL pH; and gastric luminal pH is not mucosal cell pH [25, 26, 27, 28]. Using a biofluid or isolated specimen as a direct indicator of tissue pH requires validation in the relevant compartment and measurement conditions.

Elevated pH_i in glioma can coexist with reduced pH_e in other tumors. Proton extrusion can help maintain a relatively alkaline cytosol while promoting extracellular proton accumulation [1, 3, 10]. Changes in Golgi or lysosomal pH have distinct biological roles [11, 29]. Therapeutic targets should therefore specify the cell and compartment, timing, and magnitude of the intended change. Figure 5B of the CLC3 study was replaced in a correction; the authors stated that the overall conclusion was unchanged (correction DOI: 10.1038/s41420-026-03008-y).

Buffer capacity and proton transport must be distinguished. The same proton flux can produce different pH shifts in different buffers, and measured pH does not directly indicate the rate of acid production. CO_2 diffusion, conversion to HCO_3^-, blood flow, and oxygen supply influence local acid clearance. Stable blood values consequently do not establish stability in tissue microdomains [1, 2, 3].

Treating pH solely as a metabolic consequence overlooks its signaling role. Structural and functional studies of Gαi identified pH-responsive states using molecular and mutational approaches [30]. These results support an effect of cytosolic proton activity on protein function, but isolated protein and cell experiments cannot establish organ-level diagnostic thresholds. Assessment of homeostasis should include pH-responsive molecular targets as well as ion transport.

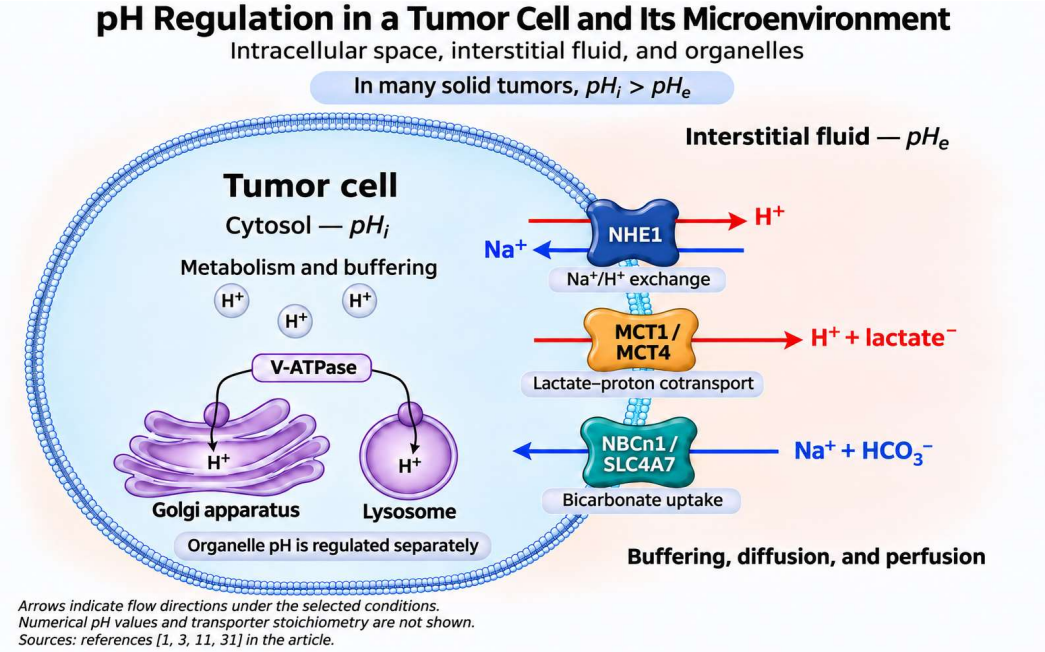


Figure 1. pH compartments in a tumor cell and its microenvironment. Proton/lactate transport and bicarbonate influx contribute to the cytosol–extracellular gradient. Organellar pH homeostasis is regulated separately. The schematic was developed from [1, 3, 11, 31]; arrows simplify transport directions under the selected conditions.

Table 1. pH findings illustrating the limits of direct comparison

Sample and conditions	Measured value	Interpretation and limits
Human glioma, 12 patients; 7 T ^{31}P MRSI; pH_i [10]	Whole tumor 7.057 ± 0.024; normal-appearing white matter 7.006 ± 0.012; $p < 0.001$	Published means differ by 0.051. This arithmetic difference is not a new effect estimate or individual diagnostic threshold.
Human liver tumors; dual-power ioversol CEST; pH_e [7]	15 carcinomas: 6.66 ± 0.19; 5 hemangiomas: 7.34 ± 0.09; mean ± SD	Small, different diagnostic groups. The benign mean exceeds the reported calibration range of 6.0–7.2.
Clinical acidoCEST pilot, two patients [32]	Ovarian tumor pH_e 6.58; inadequate agent in breast tumor	One successful mapping case establishes neither a reference interval nor sensitivity.
Rat kidney, n = 5; iopamidol CEST [25]	Cortex 7.0 ± 0.1; medulla 6.8 ± 0.1; calyx 6.5 ± 0.2	Within-organ gradient. Agent-accessible regions do not define normal human cytosolic pH.
Mouse ureteral obstruction; DCE-CEST [33]	Contralateral kidney 6.67 ± 0.08; obstructed kidney 6.79 ± 0.11	Altered local excretion and perfusion; systemic acidemia cannot be inferred.
Infected pig wound, day 13 [34]	Negative pressure: 7.23 ± 0.19; gauze: 7.77 ± 0.23	Animal wound-surface result, not a treatment threshold for human diabetic wounds.

Note. SD is specified only where confirmed by the source; other ± values retain the original reporting convention. This table is not a normative atlas. Values from different compartments and methods were not averaged.

4 pH measurement technologies and interpretation

pH sensitivity, agreement with absolute pH, repeatability, and spatial resolution describe different properties. An optical fiber sensor achieved laboratory resolution of 0.0013 pH, drift of 0.003 pH over 22 hours, and a response time below two minutes [5]. These figures do not establish equivalent absolute

accuracy in living tissue, where contact, protein fouling, temperature, and calibration drift require evaluation. Operation of a bioresorbable sensor for more than 100 hours in mice likewise does not validate long-term implantation in humans [4].

Exogenous acidoCEST estimates pH_e from exchangeable protons in a contrast agent. Ratiometric and Bloch-fitting approaches seek to reduce concentration effects, but adequate signal, temperature, B_0/B_1 fields, perfusion, and model assumptions remain important [7, 32, 35, 36]. Failed pH estimation in voxels without adequate agent delivery may be informative rather than random: poorly perfused but biologically important regions may be omitted from the map.

Endogenous APT/amine-CEST signals depend on protein content and other exchange components as well as pH. A study showing disagreement between endogenous exchange rate and exogenous acidoCEST pH_e [19], together with the sensitivity of $R_1\rho$ to macromolecular density [37], limits interpretation of CEST signal as absolute pH. These tests need not measure the same biological quantity.

When phosphate components are correctly separated, ^{31}P MRSI predominantly estimates pH_i from chemical shifts. The glioma study used 5.7 mL voxels [10], potentially mixing small metabolic regions. In the heart, blood 2,3-diphosphoglycerate complicates phosphate peak separation [38]. Spectroscopy is an important physical reference but is not error-free in every setting.

In the DeepCEST study, 11 of 15 patients contributed to training and four to testing; tumor-region RMSE was approximately 0.04 pH [8]. Comparison of spatially downsampled maps in its Figure 3 yielded RMSE 0.036, $r = 0.45$, and $R^2 = 0.20$. These belong to a different analysis from the development-stage $r = 0.71$ and $R^2 = 0.51$. Low RMSE alone does not demonstrate preservation of biological differences. Estimates for small structures require independent validation because they were learned from a lower-resolution ^{31}P reference.

A 2025 Bloch-fitting study examined 120 phantoms and five mice bearing 4T1 tumors. Its abstract described dependence on a 3 μT B_1 saturation amplitude, saturation lasting at least one second, iopamidol ≥15 mM, and temperature of 37.0 ± 1.5 °C [36]. These conditions define the demonstrated operating range and cannot automatically be transferred to another probe, temperature, or field strength. A 2026 iobitridol study in 11 rats similarly discussed why PBS phantom calibration should not be transferred to living tissue without considering magnetization-transfer confounding [39].

The 36 000 spectra generated from 200 phantoms can support machine learning but do not constitute 36 000 independent biological samples [40]. Temperature, proteins, perfusion, and motion differ across phantoms, animals, and patients. Phantom regression error, animal agreement with a reference, and clinical discrimination must therefore be evaluated separately [8, 35, 40]. Denoising can improve signal quality [41]; whether smoothing also obscures small acidic regions should be tested against an independent reference. This is a methodological possibility, not a demonstrated error of the algorithm.

Different pH estimates obtained with a nanoscale CEST polymer, a monomeric probe, and iopamidol indicate that probe architecture can affect calibration as well as signal strength [42]. Monitoring enzyme activity and pH with one agent offers functional advantages but requires separation of their contributions to the signal [43, 44]. An independent measurement based on another principle, such as LC–MS assessment of enzyme activity, strengthens interpretation when several biological processes affect one imaging output [43].

Administration route also determines biological coverage. In an orthotopic pancreatic tumor model, intraperitoneal iopamidol arrived later than intravenous agent; the comparison of pH estimates gave $p = 0.16$ [45]. Absence of statistical significance does not establish equivalence without a prespecified margin. Multislice CEST improved coverage of gradients across tumor core, edge, and kidney [46], while still requiring adequate agent delivery and valid calibration in each voxel.

Optical approaches include fluorescence-lifetime-based SypHerRed, membrane-bound pHLuc, and ratiometric chemiluminescent probes [47, 48, 49]. Genetic reporters can monitor cells or cell surfaces in tumor models but are distinct from diagnostic agents ready for patient administration. An enzyme-activated DNA nanosensor sought to localize ischemic injury [50]; activation alone does not establish pH specificity because delivery and enzyme abundance can also affect signal. Dual photoacoustic/NIR-II probes [51] and

EPR profiling [52] extend depth and microenvironmental information, but the reviewed evidence does not support a universal human accuracy estimate for these methods.

The administered precursor is critical in hyperpolarized imaging. Extracellular distribution of bicarbonate differs from intracellular production of HCO_3^-/CO_2 from pyruvate [53, 54, 55]. An approach based on alanine ethyl ester transport and metabolism sought to distinguish both compartments [56]. Accounting for bidirectional chemical exchange in pulse sequences can improve signal [57], but a ratio may not reliably represent pH before exchange equilibrium is reached. A study describing clinically translatable ^{13}C bicarbonate was performed in animals on a clinical 3 T scanner [58]; this does not constitute validation in patients.

Table 2. Analytical properties and clinical translation of measurement technologies

Method and physical principle	Strength and evaluated example	Main limitation and validation need
Electrochemical electrode: proton-dependent potential	Continuous contact-site monitoring; miniaturization for deep tissues [6]	Invasive deep placement, drift, and biofouling. Sweat or wound sensing does not map deep organs [59].
Optical intensity, ratio, or fluorescence lifetime	Local/cellular monitoring; laboratory fiber resolution 0.0013 pH [4, 5, 47]	Scattering, photostability, probe localization, and limited deep-organ access.
^{31}P MRS/MRSI: phosphate chemical shift	Endogenous metabolic reference; human glioma and cardiac applications [10, 38]	Low signal, partial volume, mixed Pi peaks; glioma voxel 5.7 mL.
Exogenous CEST, including acidoCEST: exchange and ratio/model analysis	pH_e maps; human liver tumors and a clinical pilot [7, 32]	Delivery, concentration, field, and temperature dependence; protocol-specific calibration.
Endogenous CEST or $R_1\rho$: exchange-sensitive signal	Metabolic assessment without exogenous contrast [60, 61, 62]	Difficult separation of pH and macromolecules; not equivalent to absolute pH [19, 37].
Hyperpolarized ^{13}C: HCO_3^-/CO_2 ratio or probe shift	Rapid metabolic imaging; Z-OMPD $T_1 \approx 2$ min at 1 T; up to 1.9 ppm/pH [9, 55]	Short signal window, equilibrium, compartment, production, and safety [58, 63].
PET, EPR, and photoacoustic probes	Deep signal or microenvironment profiling; preclinical studies, 2024–2026 [51, 52, 64]	Probe kinetics also affect signal; separate clinical evidence for absolute pH accuracy is needed.
Machine-learning CEST analysis	Test MAE 0.054 pH in a 38-mouse study; human DeepCEST test n = 4 [8, 35]	Reference error propagates to the model; voxels are not independent patients. External-center testing is needed.

Note. No universal accuracy or spatial resolution value is assigned because field strengths, probes, protocols, and specimens differ. Sensitivity in ppm/pH is not itself a pH error. Blood or luminal monitoring and deep tissue imaging also differ in invasiveness.

5 Comparative synthesis by organ and disease

5.1 Renal acid excretion and local pH

Blood bicarbonate, urine pH, ammonium excretion, and renal parenchymal pH represent different aspects of renal acid handling. Urine pH alone does not fully characterize net acid excretion and should be interpreted with ammonium [26]. Distal renal tubular acidosis registries and studies of RhBG connect genetic defects with clinical phenotypes [65, 66, 67], without establishing the mechanism of every local pH imaging change.

Higher CEST pH in an obstructed kidney [33] is compatible with reduced blood bicarbonate in chronic kidney disease. The former concerns local contrast excretion, perfusion, and urinary conditions; the

latter concerns systemic acid–base balance. Ischemia–reperfusion models likewise require joint assessment of pH and perfusion [68, 69]. Before renal CEST can substitute for eGFR, the physiological component to which it responds must be established.

Functional genetic evidence can help interpret these findings. The RhBG study examined CRIC exomes from 507 participants of African and 1147 of European ancestry [67]. An association between a rare variant and disease is distinct from functional evidence that it alters NH_3/NH_4^+ transport. The authors noted limitations in rare-variant numbers and sex-stratified analyses. One transporter gene cannot explain urine pH or acidosis severity in every patient.

Clinical outcomes also depend on the achieved intervention effect. The abstract of a pragmatic trial evaluating long-term bicarbonate treatment and quality of life reported no clear improvement and limited attainment of target levels [70]. This is directionally consistent with BiCARB and VALOR-CKD, but their data were not pooled because designs, populations, and outcomes differed [23, 24].

5.2 Gastric and esophageal pH monitoring

Clinical criteria for esophageal pH and impedance monitoring are better established than for many tissue pH technologies, with the Lyon 2.0 consensus providing a framework [71]. Sensor placement, recording duration, and day-to-day variability still affect classification [72, 73, 74]. In a study of 944 examinations, sensitivity of 24-, 48-, and 72-hour recordings was 62.5%, 76.6%, and 88.2%, respectively, against the same recording extended to 96 hours [75]. These are not accuracy estimates against an independent external standard.

The pHoenix Score reduced borderline classifications from 11% to 4.7% in 318 patients [76]. When it and the DeMeester reference use the same pH recording, some agreement may reflect shared input data. The Milan Score AUC of 0.812 describes discrimination of pH-defined gastroesophageal reflux disease by a manometric score, rather than pH sensor accuracy [77]. Interpretation requires identifying both the index test and its reference.

Drug control of gastric luminal pH provides a practical example of local pH pharmacodynamics. A five-period crossover pilot compared proton pump inhibitors in five healthy volunteers [27]. Repeated periods reduce between-person variability but do not increase the independent sample beyond five participants. Intragastric pH differences do not directly establish superior symptom relief, erosion healing, or long-term clinical outcomes.

A 96-hour pilot monitoring saliva and oral biofilm enrolled 12 participants, with 11 completing the study [78]. Food, glucose exposure, and local biofilm generated different trajectories within the same oral cavity. Reclassification of functional heartburn using 24-hour MII-pH [79] likewise shows the importance of recording windows and clinical follow-up. The adult cystic fibrosis study of distal colonic pH reanalyzed previously collected capsule data [80] and was not counted as a new independent cohort.

5.3 pH changes in brain disorders

Acidosis and oxidative stress follow different time courses in ischemic stroke; dynamic rodent observations show the limitations of treating acidity as a single static endpoint [81]. ASIC1a-related injury [82] and protection associated with metabolic acidification and mitophagy in selected Parkinson cell models [83] concern different diseases, time points, and cellular processes. They do not justify generalized acidification of the human brain.

APT and ratiometric CEST can detect stroke-related changes [62, 84], but correlation between CEST methods does not independently validate absolute pH. The corrected traumatic brain injury ^{31}P MRS report identified metabolic differences even in areas with limited structural MRI changes [85]. Its corrigendum revised pH medians, selected p values, and tables (DOI: 10.1177/0271678X19853211); quantitative interpretation should use the corrected report. Incremental prognostic value requires testing in an independent clinical cohort.

In a 7 T ^{31}P MRS Parkinson study, 19 patients and 19 controls were divided between two metabolic measurement cohorts [86]. Unchanged metabolite ratios do not establish unchanged absolute concentrations

or fluxes. Occipital measurements also cannot be equated with substantia nigra conditions. A cerebrovascular regulation review supports distinguishing arterial and perivascular pH and accounting for CO_2 diffusion [87].

The 2025 ^{31}P shift analysis in 11 glioma patients reused earlier data, including the 2024 study of 12 patients [10, 88], and is not an independent replication. Mg^{2+} effects on ATP shifts and incomplete age matching of healthy controls introduce confounding beyond pH [88]. Attributing all phosphate spectral differences to proton activity can obscure other ionic features of the tumor microenvironment.

5.4 pH and metabolism in the heart and skeletal muscle

A 7 T ^{31}P MRS program involved 12 healthy participants and three patients with HCM; some individuals participated in multiple experiments. Energetic ratios differed in the HCM comparison, whereas pH_i did not ($p = 0.508$) [38]. A neutral result in three patients neither excludes disease nor establishes poor diagnostic sensitivity. The reported pH repeatability coefficient was 0.052, which should not be used as a diagnostic threshold for small mean differences in another organ.

Maintaining acidity during early reperfusion was protective in selected animal models [89, 90]. Cardiomyocyte NHE1 overexpression under hyperglycemia was also associated with protection [91]. Conversely, alkalinization contributed to an arrhythmogenic mechanism in SLC4A3-related human iPSC-derived cardiomyocytes [92]. Interpretation must account for transport fluxes, Na^+/Ca^{2+} balance, disease stage, and compartment. Evidence concerning carnosine and β-alanine in exercising skeletal muscle addresses exercise buffering and should not be transferred directly to resting cardiac pH [93].

The balance of acid-extruding and acid-loading transporters determines cardiomyocyte pH [94]. Reduced NHE1 activity during hypoxia [95] shows that transporter expression alone does not determine activity. Loss of NBCn1 in mice impaired atrial acid extrusion and increased blood pressure and hypertrophy [96]. A global knockout cannot fully separate direct cardiac effects from consequences of hypertension. The published abstract on distinct metabolic effects of intracellular and extracellular acidosis [97] supports compartment-specific interpretation; the available 2022 preprint was not counted as the final journal full text.

5.5 Airway pH and cystic fibrosis

Low ASL pH impaired bacterial killing in newborn cystic fibrosis pigs [98]. In vivo measurements in children did not confirm airway acidification [99], and another pig study also found no difference [100]. Species alone cannot explain discordance within the same animal species. Anatomical site, age, inflammation, paracellular HCO_3^- flux, cellular composition, and sensor conditions are plausible contributors [20, 101, 102, 103].

A dynamic study examined breathing-related nasal pH oscillations in 10 controls and 11 participants with cystic fibrosis [104]. Brief alkaline peaks do not define a stable normal lung pH. Improvement in mucus properties with CFTR modulators was attributed more to hydration than restoration of pH [105], limiting explanations based on pH alone. Nasal, bronchial, and exhaled breath condensate measurements should remain distinct [28, 101].

Mechanistic experiments should distinguish pH from HCO_3^-. Manipulation of pH and HCO_3^-/CO_2 in newborn pig ASL supported an effect of acidification on mucus viscosity [106], although isolated mucus diffusion does not capture every mechanical component of mucociliary transport. During ivacaftor treatment, mean ASL pH did not change significantly, whereas individual pH shifts correlated with reductions in sweat chloride [107]. Group means and correlations between individual changes address different statistical questions.

SERS microsensors were evaluated in air–liquid interface cultures from six cystic fibrosis and six non-cystic fibrosis donors; selected experiments used smaller donor subsets [108]. The nasal cell study of TMEM16A and SLC26A4 included repeated measurements from three donors [109]. A 2026 comparison of nasal and bronchial proteins analyzed three successfully cultured donors per group [101]. Technical replicates, cells, and donors therefore require separate counts: numerous measurements do not increase donor independence.

WNK inhibition improved ASL pH and defense functions in human-derived cultures [110], without yet establishing reduced infection or improved lung function in patients. An exhaled condensate electrode

study collected repeated samples from two healthy volunteers [28]; this does not establish population reference values. The asthma-related AUC of 0.72 [111] must also be interpreted alongside sampling, temperature, humidity, and pollutant effects [112].

5.6 pH in the liver and wounds

Studies of hepatic stellate cells indicate that perisinusoidal acidity can amplify bile salt effects and link NHE1 and V-ATPase pathways with fibrogenic states [113, 114, 115]. Cell experiments and pantoprazole findings in a DDC mouse model do not establish a standard treatment for human fibrosis [113]. Low pH_e in liver cancer likewise does not provide a validated threshold for every diagnostic setting [7].

A prospective diabetic foot ulcer study included 187 of 235 initial participants and recorded 1531 measurement points [116]. These points are not independent patients. Follow-up was censored for 142 patients, with an unknown reason reported for 136. Wound-bed pH <6.7 distinguished healing within three days with 75.7% sensitivity and 72.7% specificity; wound-edge pH <6.8 yielded 88.0% and 75.8%. Repeated-measure dependence, threshold selection within the same cohort, and extensive censoring limit generalization without external validation. A higher threshold predicting entry into the proliferative phase concerns a different outcome and need not conflict with the healing findings.

A review of hepatic Na^+/H^+ exchange distinguishes hepatocyte, cholangiocyte, and stellate cell functions [117]. Biliary, cytosolic, and perisinusoidal measurements should therefore not be combined into one liver pH value. Deep Image Prior reconstruction was investigated in 49 rabbits, but a high-resolution reference was obtained in only two [118]. The larger total sample does not remove the limitation of a small reference dataset.

The 3 T acidoCEST-UTE approach was adapted to short-T_2 cartilage and meniscus [119]. Associations between acidity and osteoarthritis symptoms [120] require separation from inflammation, perfusion, and degeneration. A correction to the osteoarthritis article revised its pH color scale; interpretation here uses the corrected 6.5–8 range (correction DOI: 10.3390/ijms241512346).

An association between lower pH and wound healing does not establish the efficacy of a particular treatment. Of four diabetic foot ulcers treated with Trigona honey, two healed and two remained unhealed at eight weeks [121]. Without controls, differences in severity and concurrent care prevent attribution to honey or pH alone. In the pig NPWT study, wound pH and bacterial burden changed together [34], but perfusion and mechanical effects also occurred. A causal mediating role for pH requires separate analysis.

Table 3. Organ-specific evidence and its interpretation

Organ or specimen	Principal evidence	Supported interpretation and remaining question
Kidney	Urine pH and ammonium; local CEST; clinical RCTs [23, 26, 33]	Acid excretion, local pH, and progression are separate outcomes; biomarkers are not fully interchangeable.
Esophagus/gastric lumen	Ambulatory monitoring and consensus [27, 71, 75, 76]	Established diagnostic use; duration and reference selection affect accuracy.
Brain	Stroke dynamics and CEST/MRS [62, 81, 84, 85]	Metabolic information is available; not every signal change represents absolute pH.
Heart/muscle	Neutral HCM pH with altered energetics; reperfusion timing [38, 89, 90, 93]	pH is not a universal disease marker. Transient and chronic acidosis differ.
Airway surface	Discordant static cystic fibrosis findings and dynamic oscillations [98, 99, 100, 104]	Microdomain and temporal standardization are needed; uniform acidosis across all ages is unproven.
Liver	Hepatic stellate cell mechanisms and a human tumor CEST pilot [7, 113, 115]	Fibrosis mechanisms and diagnostic cancer classification require different evidence.
Wound	Prospective DFU observations and a pig intervention [34, 116]	pH may monitor healing; observations alone do not establish a causal treatment target.

6 pH regulation and biological effects in the tumor microenvironment

Aerobic glycolysis, proton extrusion, CO_2 hydration, perfusion, and buffering jointly shape tumor pH_e [1, 3]. Strong lactate–pH correlations in selected models [21] do not establish a common acid source or causal pathway in every tumor. A 2025 CRISPR study identified ERK signaling and mitochondrial respiratory adaptation to acidosis [122], showing that acidic tumors are not simply collections of glycolysis-dependent cells.

Acidity also affects processes beyond central metabolism. Increased fatty acid uptake in breast and pancreatic cancer cells [123], glycocalyx remodeling in glioblastoma [124], and injury to liver-resident NK cells in colorectal metastases [125] connect the microenvironment with nutrient uptake, membrane properties, and immune surveillance. A mechanism demonstrated in cells or mice does not automatically establish an independent predictor of invasion, metastasis, or treatment response in patients.

Ferroptosis studies illustrate the importance of compartment. Reducing extracellular acidosis may support immunity, whereas disrupting Golgi or other organellar pH can reduce cancer cell viability [11, 31, 126]. In the TMEM87A study, altered Golgi pH homeostasis affected ferroptosis sensitivity [11]. These directions concern different targets and cannot be reduced to a general claim that acidity is harmful and alkalinity beneficial.

Tumor acidosis is better understood as part of a feedback system than as either an initiating cause or a passive by-product. Reviews connect pH transport with the Warburg phenotype [1, 3, 127]; mathematical models show that different combinations of CO_2/HCO_3^-, oxygen, and metabolic fluxes can yield similar pH [128]. A modeled 6.7–7.4 range is not a measured human reference interval. Model parameters also require independent experimental validation.

An inverse association between pH_e and GLUT1 in mouse myeloma bone marrow links acidosis with metabolic phenotype [129]. Comparisons of 4T1 and 67NR tumors associated acidic spatial heterogeneity with aggressiveness [130]. Bilateral tumors in one animal do not constitute independent animals. Genetic and functional evidence for the dysadherin–CA9 pathway in colorectal cancer strengthens the molecular basis of acid adaptation [131], while expression associations, knockout effects, and clinical therapeutic benefit remain distinct evidence levels.

T-cell dysfunction, regulatory T-cell adaptation, and myeloid responses differ under the same pH conditions [132, 133]. Whole-tumor pH alone therefore offers limited prediction of immune effects. A review of compartment-directed strategies emphasizes joint measurement of delivery, cell death, and immune activity when modifying pH [134]. These criteria provide a framework for comparing emerging ferroptosis and immunotherapy platforms.

Table 4. Evidence connecting pH with cancer mechanisms

Direction and model	Main finding	Comparative significance
Human glioma, ^{31}P MRSI [10]	Higher pH_i; Ki-67 association $r_s = 0.78$, $p = 0.001$	Association with proliferation, not causation or independent diagnostic accuracy.
Breast/pancreatic cells [123]	Acidosis increased lipid uptake	Low pH modifies nutrient handling beyond glycolytic adaptation.
Experimental glioblastoma [124]	Glycocalyx remodeling, lipid uptake, and ferroptosis effects	Cell-surface composition can alter responses to the same pH.
Colorectal liver metastasis, human material and experiments [125]	Acidification associated with NK-cell apoptosis	Immunosuppressive mechanism; clinical neutralization benefit needs testing.
TMEM87A, cells and mice [11]	Golgi pH maintenance contributed to ferroptosis resistance	Organellar and extracellular pH require separate assessment.

Direction and model	Main finding	Comparative significance
SLC4A7, NSCLC models [31]	Intracellular acidification and extracellular alkalinization associated with immune responses	Dual-compartment strategy; clinical efficacy remains unestablished.
Syrosingopine, cells and mice [135]	Cellular effects did not yield significant in vivo pH_e or primary growth differences	Target inhibition does not always change the microenvironment or tumor outcome.

7 Clinical evidence for pH-based cancer diagnosis

Human exogenous CEST studies demonstrate that tumor acidity can be measured, although small pilots do not establish a clinically validated classifier [7, 32]. The liver study separated group means of 6.66 and 7.34, but reported a calibration range of pH 6.0–7.2 [7]. The benign-group estimate exceeds that range. This raises uncertainty concerning extrapolation and measurement validity; it does not invalidate the finding. No threshold or AUC was constructed from these two means.

The first ONM-100 study in 30 patients detected all nine positive surgical margins [18]. This is not an overall accuracy of 100%: margin specificity was 75% in breast cancer and 57% in HNSCC. The AUC of 0.9875 concerns 59 tissue sections from 15 dose-expansion patients, rather than 59 independent patients. Full-text assessment confirmed that the subsequent 13-patient HNSCC report reanalyzed the same NTR7085/EudraCT 2017-003543-38 program [136]; participant counts were not added across reports.

An encouraging early lung tumor fluorescence report [16] should be considered alongside the subsequent 20-patient phase II study, which reported 31.6% sensitivity and 33.3% specificity [15]. These findings retain the biological rationale but show inadequate diagnostic performance for that protocol. In the peritoneal metastasis study, residual disease was detected in 20 of 40 evaluable patients [17]. The resulting 50% is a detection proportion, not diagnostic sensitivity.

Preclinical pH-based discrimination does not establish a universal marker separating cancer from inflammation. One lung study compared adenocarcinoma in seven male mice with fungal granulomas in five female mice, with additional differences in age and disease duration [137]. This design cannot fully separate malignancy-related pH effects from group composition. Ioversol maps in breast and liver models likewise do not directly establish human diagnostic accuracy [138].

The pancreatic cancer–pancreatitis model illustrates another distinction: pH_e differentiated established cancer from inflammation but did not predict which pancreatitis would progress to cancer rather than resolve [139]. Differential diagnosis and future-risk prediction are separate tasks. Combining FDG PET and CEST adds information on glucose uptake and acidosis [140], while pH-sensitive PET substrates provide further possibilities [64]. Standard FDG uptake is not a pH measurement, and accumulation of a pH-activated substrate can still depend on pharmacokinetics.

In a hyperpolarized prostate model, minimum voxel pH_e correlated strongly with maximum lactate/pyruvate ratio, whereas correlations of tumor means were not statistically significant [141]. Minima, maxima, and means capture different features. Selecting the statistical unit after inspecting favorable results risks bias; future protocols should prespecify the principal spatial biomarker.

Table 5. Clinical diagnostic studies and units of analysis

Study and design	Quantitative result	Clinical validation limits
AcidoCEST, two-patient translational pilot [32]	pH_e 6.58 in one tumor case; inadequate contrast in the other	Feasibility; sensitivity/specificity not established.
Liver CEST, 15 + 5 patients [7]	Carcinoma 6.66 ± 0.19; hemangioma 7.34 ± 0.09	B_1, motion, low SNR, and high estimates beyond calibration.
Glioma ^{31}P MRSI, n = 12 [10]	pH_i and Ki-67: $r_s = 0.78$; $p = 0.001$	Correlation, not an external classifier test or AUC.
DeepCEST, n = 15; test n = 4 [8]	Tumor ROI RMSE ≈0.04 pH	Model–reference agreement, not independent clinical-outcome validation.

Study and design	Quantitative result	Clinical validation limits
ONM-100, phase I, n = 30 [18]	Positive margins 9/9; AUC 0.9875 from 59 sections in 15 patients	Small sample and correlated sections; patient-level external validation needed.
HNSCC reanalysis, n = 13 [136]	Positive margins 6/6; TBR >1.5	Same program as [18], not independent replication.
Pegsitacianine, lung phase II, n = 20 [15]	6/19 malignant lesions fluorescent: 31.6%; specificity 33.3% in 3 benign lesions; PPV 75%; NPV 7.1%	Very few benign lesions; patients and lesions must be counted separately.
Pegsitacianine, peritoneal phase II [17]	50 enrolled, 40 evaluable; residual disease in 20/40	Uncontrolled additional detection; recurrence or survival benefit not established.

Diagnostic validation should establish measurement validity, discrimination of disease, and improvement in clinical decisions. The reviewed studies address different stages of this sequence. A pH-sensitive fluorescent focus is not an absolute pH map, and obtaining a map does not itself establish a beneficial surgical or treatment decision [7, 8, 15, 18].

7.1 Systematic analysis of exogenous CEST MRI pH_e mapping

The two queries returned 62 and 32 records. Removing 11 duplicates from 94 records left 83 unique records for screening. Seventy-seven were excluded by title and abstract; relevant full-text sections were examined for six reports. Four were excluded because they presented only animal or laboratory data, leaving two independent clinical reports [7, 32]. These counts concern the bounded module and were not combined with the narrative corpus of 805 candidates and 163 selected sources.

Table 6. Clinical reports quantifying human tumor pH_e with exogenous iodinated CEST MRI

Report and unit of analysis	Measurement and calibration	Result and diagnostic interpretation
Jones et al., 2017 [32]. Two patients: breast cancer and ovarian cancer metastases. Three metastatic lesions belonged to one patient.	3 T; iopamidol; Bloch fitting. Clinical maps restricted to pH 6.2–7.0.	Mean metastatic pH_e 6.58; most reliable mapping in the well-enhanced lesion. Inadequate breast tumor delivery prevented reliable mapping. Diagnostic sensitivity cannot be calculated from these two cases.
Tang et al., 2020 [7]. Results table: 15 liver carcinoma and 5 hemangioma patients.	3 T; ioversol; dual-RF-power ratio. Reported phantom range pH 6.0–7.2.	Carcinoma pH_e 6.66 ± 0.19; hemangioma 7.34 ± 0.09. Promising separation, but benign estimates exceed calibration. Three images were excluded; their relationship to initial and final counts was incompletely clarified.

Note. The ± values denote standard deviations as reported in the sources. These results are not pooled effects. In the liver comparison, 6.66 − 7.34 = −0.68 pH units is an arithmetic difference between published means, not a diagnostic threshold or patient-level classification accuracy. The proportion of technically successful maps also differs from disease-detection sensitivity.

7.2 Diagnostic accuracy and methodological audit

Neither included report provided a complete patient-level 2 × 2 table of true positives, false positives, true negatives, and false negatives, or alternative information sufficient to reconstruct accuracy for this question. No universal pH threshold had been externally validated. Sensitivity, specificity, and AUC were therefore not reconstructed, and mean/SD data were not used to simulate ROC curves. Because the numerical accuracy-estimate requirement of QUADAS-3 was not met, Table 7 is a domain-based methodological audit rather than a formal QUADAS-3 assessment [165].

Table 7. Methodological factors affecting clinical interpretation

Domain	Jones et al. [32]	Tang et al. [7]
Participants	Confirmed malignant cases without benign controls; not a consecutive diagnostic cohort.	Two prediagnosed groups; applicability to all indeterminate liver lesions is limited.
Index test	Agent distribution and map-range restriction affect results.	Estimates beyond calibration; B_1 homogeneity not evaluated.
Target condition and reference	Histology establishes tumor diagnosis, not independent tissue pH.	Histologically confirmed carcinoma; hemangioma reference and blinding inadequately described.
Analysis	Three lesions cannot be counted as three independent patients.	Group-specific flow of excluded images is unclear.
Availability of accuracy estimates	No patient-level accuracy estimate; no formal overall QUADAS-3 judgment.	No patient-level accuracy estimate; no formal overall QUADAS-3 judgment.

7.3 Certainty of evidence and feasibility of meta-analysis

Between-group differences in measured pH_e and correct classification of individual patients are separate questions. The liver comparison addresses the first, while no eligible numerical accuracy estimate addresses the second. Table 8 therefore adapts GRADE to an observational biomarker comparison. It does not rate diagnostic accuracy, all organ-specific cancers, or the overall value of pH-based diagnosis [166].

Table 8. Adapted GRADE profile for the pH_e difference between liver carcinoma and hemangioma

Assessment component	Rationale and decision	Effect on certainty
Starting level	Observational between-group biomarker comparison; results table n = 20.	Started at low certainty.
Risk of bias	Calibration and exclusions affect credibility of the measured difference.	Serious; downgraded one level.
Consistency	No second independent cohort repeated the same clinical comparison.	Not assessable; consistency unconfirmed.
Indirectness	Two selected diagnoses in one organ do not represent all suspicious solid lesions.	Serious limitations on broad diagnostic application.
Imprecision	No independent validation or CI for the group difference. Small n alone was not a separate downgrade criterion.	No additional number of downgrade levels assigned.
Publication bias	One eligible comparison does not permit statistical assessment.	Absence of bias was not assumed.
Upgrading	Large separation not independently confirmed free of measurement/selection problems.	No upgrading.
Final profile	Limited confidence in generalizable magnitude of the biomarker difference.	Very low. No sensitivity/specificity certainty rating.

The two reports do not provide two compatible diagnostic effects: one describes clinical feasibility and the other compares groups of liver tumors. Only one eligible clinical pH_e comparison was available, with no poolable accuracy estimates. No meta-analysis, I^2 statistic, funnel plot, or statistical publication-bias test was performed. Lack of individual patient data is not presented as a general barrier to aggregate-data meta-analysis.

7.4 Clinical and research implications

This synthesis shows that spatial assessment of human tumor pH_e has reached the clinical setting. Quantitative mapping at 3 T offers a basis for adding metabolic microenvironment information to anatomical

imaging. The strongest opportunity lies in organ-specific functional biomarkers addressing defined clinical questions. Observed group separation supports prospective validation; individual-patient value remains to be established externally.

A subsequent diagnostic trial should enroll consecutive patients with uncertain diagnoses, use a consistent clinical reference, prespecify the pH threshold, and interpret images blinded to the reference. Lesions without adequate agent delivery should be reported as technical failures. A model incorporating pH should be compared with standard MRI at the patient level to measure incremental diagnostic value and effects on decisions.

The module is limited by one primary index, the absence of a complete registry for supplementary web searches, no preregistered protocol, and no two independent human reviewers. Eligible studies outside the search scope may have been missed. The methodological audit and adapted GRADE profile were not independently repeated by human experts. Conclusions apply to the specified technology and period.

8 pH-directed treatment and clinical translation

pH-responsive drug carriers, proton-transport inhibitors, and microenvironmental buffering act differently. Carriers use acidity to trigger release; inhibitors disrupt cellular pH regulation; buffers alter extracellular conditions [3, 142, 143]. Each approach requires evidence of delivery, compartment-specific target effects, toxicity, and tumor control.

A 2026 erdafitinib liposome released 49% of its payload within one hour at pH 5.3 [12]. This condition differs from extracellular tumor pH of 6.5 and may better match endosomal or lysosomal activation, although localization must be demonstrated. Preclinical results for the formulation should not be conflated with existing clinical use of the erdafitinib molecule to imply that the new formulation is approved.

Buffering or transport targeting combined with immunotherapy has produced favorable experimental results [31, 126, 144, 145, 146]. Esomeprazole sensitization nevertheless improved outcomes in 4T1 tumors and worsened them in B16-F10 [147]. Lansoprazole and amiloride showed discordant cellular and mouse effects [148], and syrosingopine-mediated MCT inhibition did not produce the expected in vivo changes [135]. Drug class and pH effects alone do not establish universal anticancer efficacy.

The AZD3965 phase I study evaluated dose and safety in 40 patients, with seven dose-limiting toxicities [13]. In the 17-patient SLC-0111 phase I trial, there were no objective responses; two patients had stable disease for more than 24 weeks [14]. These studies demonstrate the feasibility of targeting these pathways in humans, but uncontrolled stabilization does not establish efficacy or survival benefit. Evidence for these experimental systems is insufficient to support routine oncology use; no comprehensive regulatory-approval audit was conducted.

The dichloroacetate study illustrates the distinction between metabolic monitoring and efficacy. After three days, TS/A tumor pH_e changed by $+0.10 \pm 0.03$ in treated animals and -0.12 ± 0.03 in controls; metabolic separation diminished by day 15 [21]. No reliable tumor-growth or survival benefit was demonstrated. An early metabolic response can inform resistance monitoring without substituting for treatment benefit.

In a foundational mouse bicarbonate study, pH_e increased without a change in pH_i, and selected metastatic outcomes improved; the B16 model did not benefit [149]. A subsequent immunotherapy combination study reported favorable results [146]; the origin of its Panc02 cell line was corrected (DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0559). These findings support investigation of extracellular buffering without establishing that systemic alkalinization treats cancer in patients.

Some platforms combine local acidification with extracellular neutralization. Nanocatalytic ferroptosis [150], Lipiodol Pickering emulsions for embolization [151], and spatial electrochemical control using Fe/Pt electrodes [152] seek to injure tumor cells while modifying the immune environment. Their pharmacology differs from that of an oral buffer. An MRI-trackable tumor-acidifying nanoplatform [153] further shows that location, duration, and accompanying chemistry matter alongside the direction of pH change.

Gastrointestinal transit and target delivery are major translational issues for oral colorectal nanogels [154]; retention and endocytosis are important for intravesical liposomes [12]. Reviews describe release through bond cleavage, protonation, or charge changes [142, 143]. Each formulation requires control formulations, stability in physiological protein conditions, release kinetics, and drug-exposure measurements before pH responsiveness can be related to efficacy.

Table 9. Comparison of therapeutic strategies

Strategy and stage	Evidence and biological target	Unresolved issue
pH-responsive liposomes, nanogels, and peptides; preclinical [12, 154, 155]	Release/activation in local or organellar acidity	Human pharmacokinetics, immunogenicity, repeat dosing, and relevant pH range.
L-DOS47; pancreatic mouse model [144]	Mean pH_e increase +0.13; enhanced anti-PD1 response	Clinical meaning of a small shift and target engagement in patients.
Transdermal bicarbonate; bladder cancer mouse model [126]	Intratumoral pH and immune responses	Human efficacy, local/systemic safety, and duration unknown.
PPI, amiloride, or syrosingopine; experimental [135, 147, 148]	Altered proton or lactate/proton transport	In vitro–in vivo discordance and tumor-model dependence.
AZD3965, MCT1 inhibitor; clinical phase I [13]	40 patients; recommended phase II dose 10 mg twice daily	Dose-limiting toxicity; not controlled evidence of efficacy.
SLC-0111, CAIX inhibitor; clinical phase I [14]	17 patients; 0 objective responses; two prolonged stabilizations	Small uncontrolled trial; pH pharmacodynamics incompletely demonstrated.
Dual-compartment ferroptosis/immune strategies; preclinical [11, 31, 150, 151, 152]	Selective modification of extracellular, cytosolic, or organellar pH	Cell-type selectivity, safety, and manufacture of complex systems.

8.1 Diagnostic and therapeutic prospects of pH differences between noncancerous and cancerous tissues

Measured pH differences in human tissues provide a quantitative basis for investigating tumor metabolism. Table 10 compares each cancer with noncancerous tissue from the same study and distinguishes in vivo measurements from isolated human specimens. This comparative synthesis has a broader scope than the exogenous CEST MRI systematic module in Section 7.1.

Table 10. pH values in noncancerous and cancerous human tissues

Organ and tumor Compartment	Noncancerous tissue pH	Cancerous tissue pH	ΔpH	Method and source
Brain · glioblastoma pH_i	7.04 ± 0.01; healthy volunteers (n = 36)	7.12 ± 0.02; glioblastoma (n = 16)	+0.08	In vivo ^{31}P MRS [167]
Brain · newly diagnosed glioma pH_i	7.006 ± 0.012; normal-appearing white matter	7.057 ± 0.024; whole tumor	+0.051	In vivo 7 T ^{31}P MRSI, 12 patients [10]
Brain · glioma pH_e estimate	7.34 ± 0.05; contralateral white matter	7.44 ± 0.01; tumor region	+0.10	In vivo 7 T ^{31}P MRSI, 3 patients [168]

Organ and tumor Compartment	Noncancerous tissue pH	Cancerous tissue pH	ΔpH	Method and source
Liver · hepatocellular carcinoma pH_e	7.31 ± 0.12; adjacent parenchyma	6.66 ± 0.19; carcinoma	−0.65	In vivo 3 T ioversol CEST MRI, 15 patients [7]
Lung · bronchial tumor pH_e	7.30 ± 0.33; noncancerous tissue (n = 10)	6.46 ± 0.35; tumor tissue (n = 8)	−0.84	Ex vivo perfused human lung [169]
Breast · primary carcinoma pH_i	≈7.3; noncancerous organoids	≈7.5; tumor organoids	≈+0.2	Ex vivo fluorescence microscopy, source Figure 1F [170]
Colon · adenocarcinoma pH_i	≈7.2; noncancerous epithelial crypts	≈7.6; adenocarcinoma crypts	≈+0.4	Ex vivo fluorescence microscopy, source Figure 1b [171]

Note. ΔpH is the difference between the reported tumor and noncancerous tissue means. Values marked ≈ were approximately read from graphs under CO_2/HCO_3^- conditions. The sources' ± conventions are retained. Liver parenchymal pH of 7.31 exceeds the reported phantom calibration range of 6.0–7.2 [7]. Blood phosphate signal may have contributed to the glioma pH_e estimate [168].

Using pH differences in cancer diagnosis

The observed liver tumor–adjacent parenchyma pH_e difference of 0.65 units supports investigation of metabolic maps alongside anatomical MRI [7]. Such maps may help compare acidity in structurally similar lesions. Comparing pH-enhanced and standard MRI against an independent diagnosis in the same patients would quantify the additional diagnostic contribution.

Glioma pH_i mapping offers a way to identify metabolically distinct intratumoral regions. Paech and colleagues reported a positive association with the Ki-67 proliferation index [10], which could be investigated for biopsy targeting and longitudinal surveillance. Ex vivo lung pH_e contrast provides a basis for developing clinical probes. Intracellular changes in breast and colon specimens also open a route to functional characterization of excised tissues [169, 170, 171].

Local pH correction and treatment monitoring

Local elevation of pH_e in acidic tumors is being studied to create conditions more favorable to immune cells. In a pancreatic cancer mouse model, tumor-directed L-DOS47 increased pH_e by an average of 0.13 units, and its combination with anti-PD-1 inhibited growth more than anti-PD-1 alone [144]. Mouse buffering studies also support testing local reduction of acidosis as an adjunct to immunotherapy [146].

Elevated pH_i in breast and colon carcinomas encourages investigation of acid-extrusion systems as treatment targets. Experiments in freshly isolated tissues highlighted Na^+/HCO_3^- cotransport in breast carcinoma and Na^+/H^+ exchange in colon adenocarcinoma [170, 171]. Tumor acidity can also activate pH-responsive carriers, provided their release range matches the pH of the compartment they reach [12, 142, 143].

Repeated pH mapping before and after treatment can detect early microenvironmental effects. The animal dichloroacetate study captured time-dependent metabolic responses [21]. Future clinical studies could use baseline maps for stratification and repeated maps to assess target engagement. Linking these changes with tumor response and patient-important outcomes would connect diagnosis with treatment monitoring.

9 Quantitative clinical synthesis of acid–base interventions

UBI, BiCARB, and VALOR-CKD examined different interventions and outcomes in chronic kidney disease [23, 24, 156]. UBI used an open-label comparison with standard care; BiCARB enrolled older patients and prioritized physical function; VALOR-CKD tested a different drug and achieved only a small bicarbonate separation. The corrected UBI doses for years 1–3 were 0.56, 0.55, and 0.54 mmol/kg/day

(correction DOI: 10.1007/s40620-020-00742-z). These trials do not support one undifferentiated judgment about alkalinization.

The 457 and 400 adverse events in BiCARB are event counts, not patient counts [24]. In the cognition pilot, within-group p = 0.03 must be considered alongside the placebo comparison of p = 0.39 [157]. Increased urine pH without altered urinary TGF-β [158], and increased HCO_3^- in a veverimer meta-analysis [159], illustrate why biomarker improvement should not automatically be equated with organ protection.

BICARICU-2 analyzed 627 of 640 randomized patients; 90-day mortality was 62.1% with bicarbonate and 61.7% with control [160]. Reduced RRT initiation does not substitute for lower mortality. The IPD meta-analysis of both BICAR trials included 1016 patients and reported mortality RR 0.96 (95% CI 0.86–1.07) and RRT initiation RR 0.69 (95% CI 0.60–0.79) [22]. Because acidemia is itself an RRT criterion, correcting pH may reduce initiation on that indication without demonstrating renal parenchymal recovery or reduced need across all indications.

In the severe-acidemia subgroup of the IPD meta-analysis, mortality RR was 0.80 (95% CI 0.68–0.93), with interaction p = 0.006 [22]. The abstract and methods used pH ≤7.10, while the results used pH <7.10, leaving classification at exactly 7.10 unclear. Clarification requires the authors' data or analysis code. Although prespecified, the subgroup analysis was interpreted as exploratory and was not adjusted for multiple comparisons. It supports further testing without replacing the overall mortality result.

Table 11. Clinical outcomes of acid–base interventions

Study and analysis sample	Published quantitative result	Important comparison issue
UBI, 2019; 740 analyzed [156]	Creatinine doubling: bicarbonate 6.6%, standard care 17.0%; p < 0.001	Open-label; 795 initial participants differ from 740 analyzed.
BiCARB, 2020; 300 randomized [24]	Adjusted SPPB difference −0.4; 95% CI −0.9–0.1; p = 0.15; primary outcome available in 187	Age ≥60; physical-function endpoint. Missingness and dose differ from UBI.
VALOR-CKD, 2024; n = 1480 [23]	Primary renal outcome HR 0.99; 95% CI 0.8–1.2; p = 0.90	Veverimer; HCO_3^- separation ≈1 mEq/L. Not a direct bicarbonate comparison.
Citrate–bicarbonate RCT, 2024; n = 124 [161]	eGFR difference −0.99 mL/min/1.73 m²; 95% CI −2.51–0.93; p = 0.20. Discontinuation 4.8% vs 17.7%; p = 0.02	Active-drug comparison does not assess benefit versus no treatment.
BICAR-ICU, 2018; n = 389 [162]	Primary composite difference −5.5 percentage points; 95% CI −15.2–4.2; p = 0.24	Overall neutral result; AKI subgroup signal assessed separately from the later trial.
BICARICU-2, 2025; 627 analyzed [160]	90-day mortality difference +0.4 percentage points; 95% CI −7.2–8.0; p = 0.91. RRT difference −15.5 points; 95% CI −23.1–−7.8	Mortality and RRT are distinct endpoints.
BICAR IPD, 2026; n = 1016 [22]	Mortality RR 0.96 (0.86–1.07), p = 0.51; RRT RR 0.69 (0.60–0.79)	Reanalysis of participants from [160] and [162], not a third independent trial.

Note. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; RR, relative risk; RRT, renal replacement therapy; SPPB, Short Physical Performance Battery. Percentage points describe absolute differences between proportions. Estimates were taken from the sources; no new pooled effect or meta-analysis was calculated. Absence of statistical significance was not interpreted as proof of no effect or equivalence.

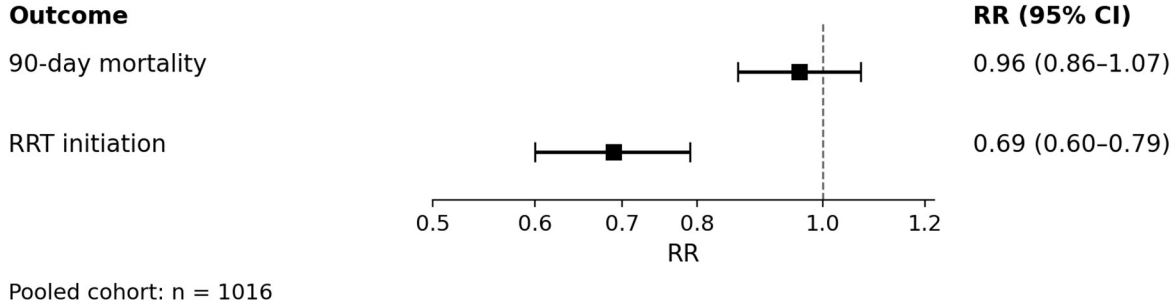


Figure 2. Relative risks and 95% confidence intervals for 90-day mortality and RRT initiation in the published IPD meta-analysis of the two BICAR trials [22]. Estimates and intervals were taken from the source; no new meta-analysis was performed. Both outcomes concern the same pooled cohort. Reduced RRT initiation does not imply reduced mortality.

10 Synthesis of discrepancies and methodological limitations

Differences between findings do not always indicate biological conflict. Apparent discrepancies can arise from mixing pH_i, pH_e, and luminal pH, measuring different quantities, differing time points or exposure durations, and comparing biochemical with clinical outcomes. Only after these factors have been considered should remaining differences be interpreted as uncertainty about biology or treatment effects [11, 19, 22, 33, 105, 163].

Table 12. Apparent discrepancies, methodological limitations, and ways to resolve them

Apparent discrepancy	Possible explanation and evidence status	Decisive evaluation
Higher glioma pH_i; lower pH_e in many tumors [7, 10]	Different compartments can coexist biologically.	Coordinated pH_i and pH_e measurements in the same patient.
After MPC inhibition, CEST pH_e −0.22; no significant ^{31}P NMR change [163]	Compartment, resolution, or sensitivity differences; cause unresolved.	Spatial matching, agent delivery, and a same-compartment reference.
Cystic fibrosis acidosis in some studies, no difference in others [98, 99, 100, 104]	Species, age, site, oscillations, and compensation; no single established explanation.	Standard CO_2/humidity, calibration, location, and respiratory-cycle protocol.
Esomeprazole benefits 4T1, worsens B16-F10 [147]	Tumor and immune context; no universal benefit.	Matched dose, pH target effects, and immune profiling across models.
Syrosingopine active in vitro; neutral in vivo pH_e and tumor outcome [135]	Exposure, compensation, or microenvironment remain possible, unseparated causes.	Joint pharmacokinetic, intratumoral drug, and transport-flux assessment.
High early ONM-100 findings and poor lung phase II performance [15, 18]	Tumor type, margin versus lesion endpoint, camera, and signal thresholds differ.	Prespecified patient-level criteria and independent histology.
UBI favorable; BiCARB and VALOR neutral [23, 24, 156]	Populations, agents, achieved separation, blinding, and endpoints differ.	Multicenter trial with adequate biomarker separation and clinical endpoints.
Bicarbonate reduces RRT but not overall mortality [22, 160]	Different endpoints; RRT decisions can depend on pH.	Standardized RRT criteria, renal recovery, and patient-important outcomes.

Apparent discrepancy	Possible explanation and evidence status	Decisive evaluation
Glioma 2025 analysis versus 2024 mapping [10, 88]	11-patient reanalysis reused earlier data, not an independent cohort.	Trace participant identifiers and recruitment dates.
Low DeepCEST RMSE but moderate correlation [8]	Narrow range and possible regression toward the mean.	Independent high-resolution reference and range-specific error/agreement.

The hemangioma group's mean estimate outside the liver CEST calibration range increases extrapolation uncertainty [7]. Extensive censoring and repeated measurements in the diabetic foot ulcer study also affect the credibility of its thresholds [116]. These limitations should be assessed alongside the main findings.

Cohort overlap was confirmed for ONM-100/HNSCC [18, 136], and the BICAR IPD analysis clearly reused the two parent trials [22, 160, 162]. Publicly available evidence did not permit complete patient-level matching of the initial and subsequent lung reports [15, 16]. They were therefore neither added as independent confirmations nor declared to be entirely identical cohorts.

11 Research implications and future directions

pH is best developed as a functional biomarker defined by compartment, time, and method. Human glioma, liver tumor, wound, and reflux studies illustrate different clinical applications [7, 10, 71, 116]. Tumor acidosis has a strong biological rationale, while diagnostic or therapeutic utility requires both measurement validation and evidence of improved patient outcomes [1, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

The following hypotheses arise from the synthesis and remain to be tested.

The pH_i/pH_e gradient and fraction of acidic tumor regions may predict treatment response better than mean pH. Prospective studies should map both compartments alongside perfusion and necrosis and evaluate incremental prognostic value.

In cystic fibrosis, pH oscillation amplitude during a standardized respiratory cycle may better reflect defense function than a static mean. Nasal and bronchial measurements require separate validation.

The efficacy of pH-directed immunotherapy may depend on proton-transport profiles, immune composition, and baseline gradients as well as tumor type. A consistent regimen should be tested across models and then in biomarker-stratified clinical trials.

Machine-learning map errors may differ between low- and high-pH regions. External test sets should be separated by patient and center, with prespecified calibration, Bland–Altman agreement, range-specific errors, and failed-voxel proportions.

Local pH interventions should be evaluated through tumor control, RRT-free days, physical function, or survival in addition to biomarker shifts. Primary outcomes and minimum clinically important differences should be specified before enrollment.

Practical standardization requires consistent recording of compartment, sensor location, calibration range, temperature, CO_2 conditions, B_0/B_1 correction, contrast dose, low-signal measurements, spatial resolution, and timing. Statistical reports should distinguish patients, animals, cells, sections, and voxels and account for repeated measurements within an individual. This would support fair comparisons between technologies.

12 Conclusion

Meaningful pH assessment begins with a defined biological compartment. Blood, urine, luminal fluid, cytosolic, and organellar pH do not fully represent one another. Electrochemical and optical sensors extend temporal monitoring, while MR methods provide spatial information from deeper tissues. Laboratory resolution, pH sensitivity, and absolute accuracy in patients remain distinct properties [4, 5, 7, 8, 25, 38].

pH changes provide useful information in renal disease, ischemia, airway dysfunction, fibrosis, reflux, and wound healing. Absence of a measured pH difference does not exclude other metabolic abnormalities [38, 86, 99, 100]. Likewise, an intervention-related rise in pH or bicarbonate does not automatically establish improved survival or function [22, 23, 24, 157, 160].

Tumor acidosis is associated with metabolic adaptation, immune function, lipid uptake, and drug resistance. This biology supports diagnostic development, although small pilots and technical feasibility do not establish independent clinical utility [11, 15, 18, 123, 124, 125]. pH-responsive carriers, transport inhibitors, and local buffering each require their own pharmacodynamic and safety evaluation [12, 13, 14, 31, 126].

The bounded systematic analysis of exogenous CEST MRI demonstrated clinical feasibility and promising group differences in human tumor pH_e. The selected evidence was insufficient to define a reliable individual-patient threshold. Development should therefore prioritize calibrated, externally validated functional information added to standard MRI [7, 32].

References

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)