

О. В. Подобед

АТЕРОСКЛЕРОЗ, АЦИДОЗ И РАК. ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ БИКАРБОНАТА НАТРИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

432 Главный военный клинический медицинский центр
Вооруженных Сил Республики Беларусь

Кислое микроокружение и ацидоз – факторы, способствующие прогрессии атеросклероза и рака. Бикарбонат натрия может иметь терапевтический потенциал в лечении и профилактике рака, а также других заболеваний, в основе которых лежит воспаление.

Ключевые слова: бикарбонат натрия, атеросклероз, рак, ацидоз.

O. V. Podobed

ATHEROSCLEROSIS, ACIDOSIS AND CANCER. POSSIBILITIES OF USE OF SODIUM BICARBONATE IN A CANCER THERAPY

Acidic microenvironment and acidosis is the factors promoting a progression of atherosclerosis and a cancer. Sodium bicarbonate can have therapeutic potential for a cancer therapy and inflammatory diseases.

Key words: sodium bicarbonate, atherosclerosis, cancer, acidosis.

Кислое микроокружение и ацидоз – факторы, способствующие прогрессии атеросклероза и рака. О лечении рака бикарбонатом натрия. Атеросклероз является медленным, хроническим воспалительным заболеванием, характеризующимся внеклеточным и внутриклеточным накоплением липидов из циркулирующей крови и утолщением внутреннего слоя артериальной стенки, интимы. Уменьшение pH фактора внеклеточной жидкости артериальной интимы может увеличить накопление ЛПНП (липопротеидов низкой плотности), увеличивая их связывание с протеогликанами матрикса, а также делая бляшку более благоприятной для кислых ферментов, увеличивая их активность. (1) ЛПНП входят в артериальную интиму или пересекая эндотелий в транзитотических пузырьках, или проходя между эндотелиальными клетками. Так как интима испытывает недостаток в лимфатических сосудах, частицы ЛПНП должны пройти через интиму, чтобы достигнуть самого близкого лимфатического сосуда, расположенного в среднем слое. В интиме ЛПНП могут связаться со многими компонентами внеклеточного матрикса, такими как протеогликаны, которые делают прохождение ЛПНП медленнее и удлиняют их время задержания в интиме. Сохраненные частицы ЛПНП подвергаются воздействию многих различных ферментов и, следовательно, становятся измененными. Измененные ЛПНП связываются более плотно с внеклеточным матриксом, чем нативные. После модификаций частицы ЛПНП могут вызвать воспалительный ответ, который приводит к активации эндотелиальных и других клеток, присутствующих в интиме. Стимулируемые эндотелиальные клетки производят молекулы адгезии и факторы роста, которые привлекают больше клеток воспаления, таких как моноциты, Т-клетки и предшественники ла-

броцитов из циркулирующей крови. Липидное ядро отделено от эндотелия волокнистой покрывкой, сформированной из накопленных гладкомышечных клеток (ГМК), макрофагов и внеклеточных матричных компонентов, главным образом 1 типа коллагена, секретированного ГМК. Из-за повышенного количества коллагена, фиброзные покрывки тверды. Они становятся подверженными разрыву, если присутствуют повышенные уровни ферментов, способных к деградации внеклеточного матрикса. Атеросклеротические бляшки содержат большие количества ферментов, которые включены в ремоделирование внеклеточного матрикса, модификацию ЛПНП и много других провоспалительных событий и биологических процессов. Кроме того, клетки матрикса в состоянии секретировать различные лизосомальные ферменты, которые, как правило, имеют кислый оптимум pH фактора и поэтому пониженную активность в нейтральной окружающей среде. Макрофаги, как было показано, закисляют свое окружение, секретировав лизосомальные ферменты. Различные протеазы присутствуют в бляшках, такие как матричные металлопротеиназы (ММП), лизосомальные протеазы, полученные из макроцитов триптаза и химаза, и полученный из плазмы плазмин. Кроме того, атеросклеротические бляшки содержат много липаз, таких как сфингомиелиназа, фосфолипазы, лизосомальная кислая липаза и липопротеин-липаза. Катепсины F и S, которые принадлежат к группе лизосомальных протеаз, слабо экспрессированы в нормальных человеческих артериях. Однако в продвинутых атеросклеротических бляшках уровни их мРНК увеличены, и они становятся локализованными в макрофагах и ГМК, а также внеклеточно. Большинство катепсинов имеет кислый оптимум pH фактора и относительно нестабильны в нейтральном

pH факторе. Катепсины могут деградировать белки, такие как эластины, коллагены и протеогликаны т. е., все компоненты внеклеточного матрикса. Поэтому, они могут способствовать патофизиологическим процессам в бляшках, таким как матричное ремоделирование, неоваскуляризация, и разрыв бляшки. Было также показано, что кислый фермент, катепсин F, секретируется макрофагами и способен к интенсивной модификации ЛПНП в кислом pH факторе. Катепсином F-индуцированная модификация вызывает увеличение связывания ЛПНП с протеогликанами, и это может вызвать формирование агрегатов и слияние частиц ЛПНП. Кислая сфингомиелиназа в кислом pH факторе вызвала образование больших совокупностей липопротеинов размером до 1 μm . Внеклеточная жидкость в воспалительных местах, как известно, кислая. Атеросклероз – воспалительное заболевание и было описано, что уязвимые области человеческих атеросклеротических бляшек показывают разнородность в температуре, которая коррелирует с плотностью и близостью клеток воспаления, таких как макрофаги. Внеклеточный pH фактор был измерен у кролика и в человеческих атеросклеротических бляшках, и бляшки, как находили, содержали области, в которых pH фактор значительно уменьшен. Главная причина низкого внеклеточного pH фактора в атеросклеротических бляшках наиболее вероятно, гипоксия. Из-за уменьшенных количеств кислорода при гипоксических условиях в атеросклеротических бляшках макрофаги начинают использовать анаэробный гликолиз, чтобы произвести АТФ, преобразовывая глюкозу и выделяя лактат. Макрофаги – метаболически очень активные клетки и потребляют большие количества АТФ. Таким образом, водородные ионы накапливаются в цитозоле клеток. Избыточные количества водородных ионов закисляют цитозоль, и макрофаги начинают вытеснять водородные ионы для стабилизации pH фактора цитозоля. Водородные ионы передаются из клеток через Na^+/H^+ обменники и др., приводя к уменьшению pH фактора внеклеточной жидкости. В исследовании с нейтрофилами было показано, что понижение внеклеточного pH фактора к 6,5 явно увеличивало активацию нейтрофилов, которые могли усилить острые воспалительные ответы. Кроме того, в кислом pH факторе поверхностная экспрессия молекулы адгезии $\beta 2$ -интегрин CD18, которая включена в связывание нейтрофилов с эндотелиальными клетками, была повышена, а также апоптоз нейтрофилов был отсрочен. Метаболический ацидоз, как показывали, активировал систему комплемента. Еще в 1990-х было продемонстрировано, что окисление ЛПНП развивается быстрее в кислом pH факторе. Гипоксические области присутствовали при прогрессирующих атеросклеротических повреждениях. Гипоксия развивается, когда количество кислорода в бляшке заметно уменьшается. Низкое напряжение кислорода может быть результатом или уменьшенной кислородной доставки или увеличенной потребности в кислороде. Интимы – аваскулярная ткань, и поэтому доставка кислорода к ней осуществляется через диффузию из просвета. Так как максимальное расстояние диффузии кислорода – приблизительно 200 μm , даже толщина нормальной интимы может превысить это мак-

симальное расстояние, приводя к уменьшенной кислородной напряженности в слое ткани вне этого расстояния. Была найдена корреляция между присутствием макрофагов и гипоксическими областями в человеческих атеросклеротических бляшках. Гипоксические пенетрирующие клетки были найдены даже в субэндотелиальных областях на расстоянии 20–30 μm от эндотелиального слоя, т. е. даже если они расположены в пределах расстояния диффузии кислорода. Ангиогенез происходит в бляшках, и это образование новых микрососудов должно восстановить кислородный уровень в глубоких гипоксических областях бляшек. Однако помимо кислорода, микрососуды также поставляют клетки воспаления бляшке, которые могут «увековечить» гипоксическое состояние бляшки. Самый важный эффект гипоксии для прогрессии атеросклероза – понижение внеклеточного pH фактора. Гипоксия способствует воспалению в атеросклеротических бляшках. В макрофагах гипоксия также вызывает увеличенное производство цитокинов и секрецию матричных металлопротеиназ. Также было продемонстрировано, что кислый pH фактор сильно увеличивает связывание нативных, протеолизированных, липолизированных и окисленных ЛПНП с человеческими аортальными протеогликанами. Кислый pH фактор индуцирует синтез протеогликанов поверхности клеток макрофагов, также увеличил связывание ЛПНП с протеогликанами поверхности клеток, приводя таким образом к увеличенной концентрации нативных или модифицированных ЛПНП на поверхности макрофагов, где ЛПНП могли легко быть усвоены пиноцитозом. В нейтральном pH факторе не стимулируемые макрофаги обычно не усваивали нативные ЛПНП, но поглощение нативных ЛПНП было увеличено, если pH фактор среды был уменьшен. Полученные результаты убедительно предполагают важную роль внеклеточного кислого pH фактора и кислых ферментов во вне – и внутриклеточном накоплении ЛПНП при атеросклеротических повреждениях, и, следовательно, в прогрессии атеросклероза, пишет Plihtari R., 2010. (1)

Алекперов Э. З., Наджафов Р. Н. (2010) пишут, что в атероме происходит медленно «тлеющий» воспалительный процесс. Мишенью воспаления обычно служат так называемые, уязвимые атеросклеротические бляшки (АБ) со значительным липидным ядром, обилием макрофагов и тонкой фиброзной покрывкой. Если устойчивые АБ характеризуются хроническим воспалительным инфильтратом, то уязвимые и разорванные АБ отличаются активным воспалением, вовлекающим тонкую волонистую покрывку. Бляшку с чрезмерным экспансивным ремоделированием можно считать бляшкой высокого риска. Это обусловлено низким эндотелиальным окислительным стрессом, который ведет к непрерывному накоплению липидов, вызывает воспаление, окислительный стресс, разрушение матрикса и, в конечном счете, дальнейшее прогрессирование экспансивного ремоделирования локальной сосудистой стенки. Фактором, усиливающим окислительный стресс, является закисление среды, вызываемое происходящей при гипоксии активацией гликолиза. (Болдырев А. А., 2001). (2) С-реактивный белок (СРБ) в периферической крови является важным предиктором сердечно-сосудистых

заболеваний (ССЗ), и хроническое воспаление может быть механизмом, через который стресс воздействует как фактор риска развития ССЗ. Достаточно доказательств в пользу концепции, что защитная волокнистая покрышка не всегда стабильна и фактически может подвергаться непрерывному и динамическому ремоделированию, проявляя при этом значительную метаболическую активность. Провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию ферментов, расплавляющих артериальный внеклеточный матрикс. В частности, ММП, включая промежуточные коллагеназы и желатиназы, могут разрушить коллагеновые волокна, придающие силу и упругость волокнистой покрышке бляшки. Некоторые эластолитические катепсины, например, протеиназы катепсинов S и K, также регулируемые провоспалительными медиаторами и экспрессируемые в атероме, могут расплавить эластин – другой важный компонент внеклеточного матрикса артерий. В участках фатального тромбоза механически ослабленные и типично разорванные бляшки имеют немного ГМК. Апоптоз ГМК в фиброзной покрышке АБ дополняет разрушение внеклеточных матричных белков матричными металлопротеиназами, приводящее к разрыву АБ. Воспаление также вносит вклад в механизм коронаротромбоза и в ответ на провоспалительное воздействие медиаторов; эндотелиальные клетки, подобно ГМК, также подвергаются апоптозу. Потеря эндотелиальных клеток обнажает субэндотелиальный матрикс и таким образом способствует образованию сначала локального пристеночного, а затем и окклюзирующего тромба. (3)

Ряд исследований показали, что внеклеточный pH (pHe) раковых опухолей, как правило, ниже, чем в нормальной ткани, и что кислый pHe способствует инвазивному росту опухоли при первичном и метастатическом раке. Silva AS и соавт. (2009) проверили гипотезу, что увеличение системных концентраций pH буферов уменьшает внутриопухолевый и перитуморальный ацидоз и, в результате, подавляет злокачественный рост. Компьютерное моделирование использовалось для количественной оценки способности системных буферов pH увеличить кислый pHe опухолей в естественных условиях. Было показано, что увеличение сывороточных концентраций бикарбоната натрия (NaHCO_3) может быть достигнуто при употреблении его количеств, которые были использованы в опубликованных клинических исследованиях. Кроме того, было найдено, что следствие снижения опухолевых кислых концентраций значительно снижает рост опухоли и инвазию без изменения pH крови или нормальных тканей. Эта повышенная кислотность происходит в основном за счет (а) анаэробного гликолиза в опухолевых областях, подвергающихся краткосрочной или длительной гипоксии в результате плохо организованной васкуляризации с уменьшенным потоком крови, и (б) аэробного гликолиза (эффект Варбурга), являющегося общим раковым фенотипическим свойством, при котором гликолитические метаболические пути используются даже в присутствии кислорода. Различные популяции раковых клеток при воздействии кислой среды, было показано, повышают экспрессию интерлейкина-8 (IL-8), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), карбоангидразы IX, лактатдегидрогеназы, катеп-

сина В, матричных металлопротеиназ MMP-2, и MMP-9, все из которых связаны с повышением роста опухоли и инвазии в естественных условиях. Опухолевые клетки, как правило, в состоянии поддерживать высокие цифры пролиферации даже в кислой среде. Кислый pHe, с другой стороны, вызывает значительную токсичность в нормальных клетках путем сокращения пролиферации и содействия апоптозу. Кроме того, кислый pHe в нормальных тканях увеличивает деградацию внеклеточного матрикса в связи с производством и высвобождением протеолитических ферментов, способствует ангиогенезу путем высвобождения VEGF, а также ограничению иммунного ответа на антигены опухоли. Эти результаты были обобщены в кислотно-опосредованную модель опухолевой инвазии, которая предполагает, что внутриопухолевый ацидоз приводит к потоку H^+ ионов вдоль градиентов концентрации в нормальной ткани, прилегающей к опухоли. Это приводит к перитуморальному кольцу мертвых и умирающих клеток нормальной ткани и деградации внеклеточного матрикса, в который проникают еще жизнеспособные злокачественные клетки. Модель поддерживается экспериментальным доказательством, показывающим, что перитуморальный градиент кислоты ассоциирован с апоптозом нормальных клеток и деградацией внеклеточного матрикса и клиническими исследованиями. Бикарбонат натрия является одним из совокупности физиологических буферов, используемых для контроля pH в крови и тканях.

Авторы использовали трехмерную математическую модель для количественной оценки способности системного буфера уменьшать кислотность опухоли и перитуморальной нормальной ткани. Данное исследование показало, что клинически достижимые концентрации NaHCO_3 могут уменьшить рост злокачественных опухолей и, таким образом, могут иметь значение как клиническая терапия.

Моделирование показывает, что увеличение концентрации сывороточного бикарбоната может уменьшить внутриопухолевый и перитуморальный ацидоз без изменения pH крови. Это могло бы на первый взгляд показаться парадоксальным, пишут авторы, но стоит отметить, что это лечение не «ощелачивание», но лечение с физиологическим буфером. Влиянием первого является производство генерализованного увеличения pH. С другой стороны, эффект от увеличения концентрации физиологического буфера приводит всю систему к нормальному pH (т. е. 7,35–7,45). Таким образом, области с нормальным pH (например, кровь) не будут затронуты, тогда как области либо кислого, либо щелочного pH будут стремиться к физиологическим уровням. Клинические возможности хронического приема бикарбоната по снижению опухолевой инвазии, пишут авторы, являются открытым вопросом. NaHCO_3 легко доступен в магазинах (как сода для выпечки) и продаваемый без рецепта препарат для клинического применения в качестве антацида. Рекомендуемая суточная доза составляет пять чайных ложек в день, что составляет от 25 до 50 г (в зависимости от полноты чайной ложки). Эта доза была назначена длительно (т. е. более 1 года) у пациентов с почечным тубулярным ацидозом и серповидно-клеточной анемией без неблагоприятных

последствий по результатам наблюдений. В дополнительных данных авторы включают опыт 79-летнего мужчины с широко метастатическим раком почки в Моффиттском онкологическом центре (США). После неудачи первой линии терапии, он прекратил обычную терапию и начал самостоятельно принимать курс витаминов, пищевых добавок и 60 г в день бикарбоната натрия, растворенного в воде. Он оставался со стабильной опухолью в течение 10 месяцев. Преимущества бикарбоната натрия как буферизирующего агента в том, пишут авторы, что он является натуральным буфером, контролирующим организм через вентиляцию (дыхание) и выведение в почках; использование искусственного буфера может привести к побочным эффектам и токсичности. В заключение авторы пишут, что исследование на основе математических моделей сообщенных реалистичными значениями параметров, показало, что назначение клинически возможного количества NaHCO_3 может быть достаточно для увеличения кислого внутриопухолевого и перитуморального рН в небольших опухолях. Кроме того, соответствующие изменения в динамике опухоль-хозяин могут подавлять рост опухоли и инвазию. Полученные результаты позволяют предложить, что дальнейшее экспериментальное исследование системного назначения рН буферов в качестве новой терапии рака является оправданным. (4) Robey IF и соавт. (2009) провели исследование для изучения – уменьшит ли ингибирование кислотности опухоли случаи метастазирования в естественных условиях. Результаты: устный бикарбонат натрия (NaHCO_3) избирательно увеличил рН фактор опухолей и уменьшил формирование спонтанных метастазов в мышечных моделях метастатического рака молочной железы. Этот режим лечения показал значительное увеличение внеклеточного рН фактора, но не внутриклеточного рН фактора опухолей 31P магнитной резонансной спектроскопией и экспорта кислоты от растущих опухолей флуоресцентной микроскопией. Терапия NaHCO_3 также уменьшала степень вовлечения лимфоузлов, тем не менее, не затрагивала уровни циркулирующих клеток опухоли, предполагая уменьшение органных метастазов не из-за увеличенной интраваскуляции. Терапия NaHCO_3 значительно уменьшала формирование печеночных метастазов после внутриселезеночной инъекции, предполагая, что она ингибировала экстравазацию и колонизацию. В альтернативных моделях рака, инъекциями в вену хвоста бикарбонат имел смешанные результаты, ингибируя формирование метастазов из клеток рака простаты РСЗМ, но не таковых из меланомы V16. Внеклеточный рН фактор (рНе) злокачественных солидных опухолей является кислым, в диапазоне от 6,5 до 6,9, тогда как рНе нормальных тканей является значительно более щелочным, от 7,2 до 7,5. Эти наблюдения привели к «гипотезе кислотно-опосредованной инвазии», согласно которой произведенная опухолью кислота, побочный продукт метаболизма глюкозы, облегчает вторжение опухоли, содействуя нормальной клеточной смерти и деградации внеклеточного матрикса паренхимы, окружающей растущую опухоль. Кроме того, предварительная обработка клеток опухоли с кислотой приводит к экспериментальному увеличению метастазов, и эти наблюдения предлагают,

что низкий рН фактор регулирует проинвазивные пути и выживание. Инвазии клеток опухоли способствует высвобождение лизосомальных протеаз. В предыдущем исследовании было показано, что прием NaHCO_3 внутрь ингибировал кислый рН фактор в опухоли и не затронул рНе нормальных тканей. Это было подтверждено в данном исследовании. Бикарбонат не затрагивал системный рН фактор или темп роста первичных опухолей, но имел существенные эффекты на образование спонтанных метастазов. Предварительные исследования возможных механизмов показали, что высвобождение активного катепсина В в околоклеточное пространство было значительно увеличено кислыми условиями, и таким образом, терапия NaHCO_3 может быть действенной, чтобы ингибировать высвобождение этой важной ремодулирующей матрикс протеазы. В начальных экспериментах, метастатические клетки аденокарциномы MDA-MB-231 были введены в грудные жировые складки женских иммунодефицитных мышей. Спустя шесть дней после инъекции, мыши были рандомизированы в две группы: одной (контроль) предоставлялась питьевая вода, а другой (бикарбонат) предоставлялось 200 ммоль/л NaHCO_3 в день с водой свободного питья на протяжении эксперимента. Было рассчитано ежедневное потребление бикарбоната: $36 \pm 1,7$ ммоль/кг/день. Эквивалентная доза у 70-килограммового человека была бы 12,5 грамм в день. Несмотря на недостаточный эффект на рост первичной опухоли, терапия бикарбонатом приводила к существенным сокращениям числа и размеров метастазов в легкое, кишечник, и диафрагму. В 30-дневном эксперименте леченные бикарбонатом мыши имели в общей сложности 147 метастатических повреждений легкого, тогда как группа контроля имела 326 повреждений легкого ($P = 0,03$). В 60-дневном эксперименте средние числа пикселей повреждения на животное в контроле и группах NaHCO_3 были 382 и 74, соответственно ($P = 0,0004$). Это сокращение метастазов также приводило к увеличенному выживанию. Внутриклеточный рН опухолей был незатронутым. рН и рНе были также измерены в неопухолевых тканях у тех же самых животных (например, задний мускул животного) и были не затронуты бикарбонатом в обеих группах, что было совместимо с предыдущими результатами. Несмотря на существенные эффекты на формирование метастазов и опухолевый рНе, хроническая терапия бикарбонатом не имела никакого эффекта на биохимию крови, указывая, что системный рН фактор полностью был компенсирован у этих животных. Таким образом, как ожидалось, из-за хронической природы лечения NaHCO_3 не приводил к системному метаболическому алкалозу. Авторы выдвинули гипотезу, что ингибирование метастазов опухоли происходило из-за увеличенной буферизации бикарбонатом интерстициальной жидкости первичных или метастатических опухолей. Таким образом, уровни бикарбоната в опухолях были увеличены, чтобы быть совместимым с остальной частью тела, приводя к селективному увеличению опухолевого рНе. Последующие измерения показали, что изменения в диаметрах опухоли не были значительно отличны между группами, но что были существенные различия в плотности опухолей. В частности, плотности

увеличились со временем в опухолях контроля и уменьшились в обработанных бикарбонатом опухолях. Общность этого явления была исследована в других моделях рака, мониторируя метастазы после инъекции в вену хвоста *Luciferase*-экспрессирующих раковых клеток простаты человека РСЗМ или клеток меланомы мыши B16. Прогрессия метастазов в РСЗМ была значимо снижена в группе бикарбоната по сравнению с группой контроля к 35 дню. Должно быть отмечено, пишут авторы, что опухоли B16 намного быстрее растут, приводя к смерти всех животных к 17 дням, по сравнению с > 42 дней для опухолей РСЗМ. Таким образом, или эти клетки колонизировали независимо от pH фактора способом, или их нормы кислотного производства просто пересиливают способность бикарбоната эффективно буферизировать pH фактор. Тем не менее, эти данные показывают, что, по крайней мере, для двух человеческих раковых образований (рака молочной железы и рака простаты), бикарбонат уменьшает эффективность колонизации опухоли в отдаленных местах. (5) McCarty MF и соавт. (2010) пишут, что результаты исследований повышают возможность того, что системная буферизация, достигнутая назначением внутрь высоких доз агентов, типа бикарбоната натрия или тринатрия цитрата, или, возможно, даже натуральная диета с «от низкого к умеренному» содержанием белка, но высоко богатая калием во фруктах, овощах, и соках может ослабить агрессивность определенных раковых образований, частично смягчая их внеклеточную кислотность. Любопытно и следует отметить, пишет McCarty MF, что подщелачивающие диеты длительное время рекомендовались врачами натуропатами как стратегия для замедления прогрессирования рака и что назначение бикарбоната натрия внутрь – хотя в дозах, которые, вероятно, являются клинически субоптимальными – также недавно получило популярность как альтернативная терапия рака. В Институте Хорошего здоровья Whitaker (Whitaker Wellness Institute), авторы в настоящее время осуществляют подщелачивающую терапию у больных раком. В этом институте используют протоколы приема приблизительно 36 г бикарбоната натрия ежедневно за три приема, растворив в 500 мл воды 12 грамм (2 закругленные чайные ложки), также используют тринатрия лактат. Бикарбонат натрия имеет преимущество: он недорогой и легко доступен. (6)

Dong L, Li Z и др. (2013) пишут, что кислое тканевое микроокружение обычно существует при воспалительных заболеваниях, опухолях, в ишемизированных органах, при серповидно-клеточной анемии и многих других патологических состояниях из-за гипоксии, гликолитического клеточного метаболизма и дефицита перфузии крови. GPR4 – протон-чувствительный рецептор, выраженный в эндотелиальных клетках и других типах клеток. Активация ацидозом GPR4 в эксперименте существенно увеличила экспрессию многих воспалительных генов, таких как хемокинов, цитокинов, молекул адгезии, генов NF-κB путей, простагландин-эндопероксидазы синтазы 2 (PTGS2 or COX-2) и генов стрессового ответа, таких как ATF3 and DDIT3. Результаты исследований показывают, что активация GPR4 ацидозом стимулирует экспрессию широкого диапазона воспа-

лительных генов в эндотелиальных клетках. (7) Более высокий анионный разрыв сыворотки и более низкий уровень бикарбоната (маркеры метаболического ацидоза) были связаны с более высокими уровнями маркеров воспаления в здоровом образце популяции по результатам популяционного исследования 4525 здоровых взрослых, которые участвовали в Национальном Обзоре Экспертизы Здоровья и питания в течение 1999–2006 гг. (Farwell WR, Taylor EN., 2010). (8)

Гидрокарбонатно-натриевая минеральная вода Поляна-Купиль уменьшала в организме количество продуктов перекисного окисления липидов, стимулировала антиоксидантную защиту и неспецифическую иммунологическую реактивность у больных хроническим панкреатитом. Также способствовала уменьшению воспалительного процесса в поджелудочной железе, стимулировала выработку панкреатического секрета. Отмечены положительные изменения внутрисекреторной функции поджелудочной железы, отмечалась трансформация патологических гликемических кривых в нормальные. (П. П. Добра, 1999). (9)

Статины и бикарбонат. Kobayashi M. и соавт. (2008) провели исследование для того, чтобы оценить уменьшение вызванного статинами апоптоза бикарбонатом: церивастатиновой, симвастатиновой и ловастатиновой кислотами (активными метаболитами статинов). Предполагается, что статины вызывают митохондриальную дисфункцию, нестабильность мембран, нарушают экспрессию генов, отвечающих за апоптоз (происходит индукция апоптоза миоцитов) и деградацию белка. Бикарбонат предотвратил церивастатин-, симвастатин- и ловастатин-кислотно-вызванное понижение жизнеспособности клеток, морфологическое изменение и активацию каспазы (важного медиатора апоптоза) в клеточной линии крысиных миобластов (L6). Кроме того, в *in vivo* исследовании, бикарбонат предотвратил церивастатин-вызванное увеличение концентрации КФК. Авторы заключают, что стратегия комбинировать статины с бикарбонатом может привести к уменьшению риска тяжелых побочных эффектов, включая миопатию и рабдомиолиз. Она может быть недорогой, безопасной и полезной для повышения эффективности статинов при лечении гиперлипидемии. (10) Подобные результаты были получены и при использовании цитрата – щелочного агента, который предотвратил также и вызванное аторвастатином уменьшение клеточной выживаемости и активацию каспазы. (11) Установлено, что опосредованная каспазой активация p53-зависимых путей апоптоза и гибель нормальных клеток тканей, окружающих опухоль, вызывается закислением внеклеточной окружающей среды опухоли и производит потенциальное место, куда могут распространиться клетки опухоли, способствуя инвазии. (12) Ингибирующее влияние бикарбоната натрия на активацию каспазы может быть еще одним механизмом, препятствующим не только гибели миоцитов при терапии статинами, но и прогрессированию рака. Таким образом, бикарбонат натрия может иметь терапевтический потенциал не только в лечении и профилактике рака, но и многих других заболеваний, в основе которых лежит воспаление – фундаментальная биологическая реакция.

☆ **Обзоры и лекции**

Литература

1. Riiia Plihtari (f. Kaakinen). Acidic pH and acidic enzymes in atherosclerosis. Academic dissertation, Helsinki, 2010.
2. Болдырев, А. А. Окислительный стресс и мозг. Соросовский образовательный журнал, т. 7, № 4, 2001, с. 21-28.
3. Алекперов, Э. З., Наджафов Р. Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. Кардиология. № 6. 2010. С. 88-91.
4. Silva, A. S., Yunes, J. A., Gillies, R. J., Gatenby, R. A. The potential role of systemic buffers in reducing intratumoral extracellular pH and acid-mediated invasion. Cancer Res. 2009 Mar 15; 69 (6): 2677-84.
5. Robey, I. F., Baggett, B. K., Kirkpatrick, N. D., et al. Bicarbonate increases tumor pH and inhibits spontaneous metastases. Cancer Res. 2009; 69: 2260-2268.
6. McCarty, M. F., Whitaker, J. Manipulating tumor acidification as a cancer treatment strategy. Altern Med Rev. 2010 Sep; 15 (3): 264-72.
7. Dong, L., Li, Z., Leffler, N. R., Asch, A. S., Chi, J. T., Yang, L. V. Acidosis activation of the proton-sensing GPR4 receptor stimulates vascular endothelial cell inflammatory responses revealed by transcriptome analysis. PLoS One. 2013 Apr 16; 8 (4): e61991.
8. Farwell, W. R., Taylor E. N. Serum anion gap, bicarbonate and biomarkers of inflammation in healthy individuals in a national survey. CMAJ. 2010 Feb 9; 182 (2): 137-41.
9. Добра, П. П. Клініко-патогенетичне обґрунтування використання вуглекислоти середньомінералізованої гідрокарбонатно-натрієвої мінеральної води Поляна-Купиль у видновлювальному лікуванні хворих на хронічний панкреатит. Автореферат дисертації на здобуття вчен. ступ. кандида. мед. наук. Одеса, 1999 г.
10. Kobayashi, M., Kagawa, T., Narumi, K., Itagaki, S., Hirano, T., Iseki, K. Bicarbonate supplementation as a preventive way in statins-induced muscle damage. J Pharm Pharm Sci. 2008; 11 (4): 1-8.
11. Kobayashi, M., Hidaka, K., Chisaki, I., Takahashi, N., Ogura, J, Itagaki, S., Hirano, T., Yamaguchi, H., Iseki, K. Effects of Acidification and Alkalinization Agent on Statins-induced Muscle Toxicity. Yakugaku Zasshi. 2012; 182 (5): 609-15.
12. Gatenby, R. A., Gawlinski, E. T., Gmitro, A. F., Kaylor, B., Gillies, R. G. Acid-Mediated Tumor Invasion: a Multidisciplinary Study. Cancer Res May 15, 2006; 66: 5216.

Поступила 17.04.2014 г.

Н. Л. Цапеева

ОСТРАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ