

УДК 612.014

ВЛИЯНИЕ pH НА ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК, ИХ ТРАНСФОРМАЦИЮ И ГИБЕЛЬ

*И.Г.Герасимов,**НИИ медицинских проблем семьи ДонНМУ им. М.Горького, г. Донецк*

Введение. Известно, что в организме многие клетки, помимо выполнения специфических функций, способны к делению. Клеточное деление может происходить по двум альтернативных путям: пролиферации или дифференцировке. С другой стороны, все клетки погибают по двум также альтернативным путям: некроза или апоптоза. Кроме того, в определенных ситуациях клетка может перерождаться (трансформироваться). Этим вопросам посвящено множество (тысячи) работ, часть из которых цитируется по мере обсуждения.

Важную роль в регулировании клеточного деления играют ионы водорода (H^+), концентрация которых представляется в виде pH, и, как принято считать, является жестко гомеостатируемым показателем. Однако реализуемые в различных физиологических состояниях изменения в пределах единицы pH соответствуют изменению концентрации H^+ в 10 раз, и это сопоставимо, например, с флуктуациями в клетке концентрации ионов кальция – общепризнанного мессенджера. Механизмы, обеспечивающие деление клетки и трансформацию достаточно хорошо изучены. В частности, имеются факты, как подтверждающие важную роль pH в этих процессах, так и отрицающие ее, и, хотя первых существенно больше, единое мнение по такому поводу не сложилось. Не выявлены и закономерности влияния pH на некроз и апоптоз, хотя констатируется изменение показателя в процессе гибели клеток. Поэтому есть необходимость и основания сопоставить экспериментальные данные о влиянии pH на пролиферацию, дифференцировку, трансформацию, некроз и апоптоз.

К сожалению, разнообразие и несистематичность данных по обсуждаемому вопросу таковы, что в настоящее время получить единую картину влияния pH на обсуждаемые процессы в их взаимосвязи представляется затруднительным. Тем не менее, кажется возможным сформулировать рабочие гипотезы, которые могут стимулировать предметные исследования, направленные на углубление знаний о влиянии pH на деление, перерождение и гибель клеток. С таких позиций, необходимо ответить на вопросы, является ли pH тем параметром, изменение которого запускает клеточное деление, определяет выбор клетками один из альтернативных путей в процессах деления либо гибели и/или направляет их на путь трансформации? Если ответ хотя бы на один из этих вопросов окажется положительным, интересно выяснить, не имеет ли место преобладающе протекание одного из процессов при изменении pH в ту или иную сторону и, когда да, то какова она?

Использовали результаты работ, рефераты которых опубликованы в базе данных «Medline» до 2006 г. В связи с ограниченным объемом статьи, число цитируемых источников существенно меньше возможного, и автор, наряду с признательностью, приносит свои извинения коллегам, чьи работы не оказались в числе цитируемых.

Общие положения. Как известно, деление клетки завершается образованием двух клеток либо морфологически и функционально идентичных друг другу и исходной клетке (пролиферация), либо одна из клеток оказывается идентична исходной, тогда как другая отличается от них морфологически и функционально (дифференцировка). При этом пролиферация и дифференцировка – альтернативные процессы и одновременно их протекание в общем случае маловероятно. К пролиферации способны большинство клеток, за исключением постмитотических (нейроны, миоциты и др.), тогда как в дифференцировку вовлекаются только клетки, специально предназначенные для таких целей. Оба процесса свойственны как нормальным, так и трансформированным клеткам, морфология и функции которых изменены вследствие изменений структуры и/или функции генома. В результате такие клетки обретают более высокий пролиферативный потенциал, реализация которого, как правило, только и позволяет выявить трансформированные клетки, когда их оказывается достаточно для их идентификации имеющимися методами. В этом смысле трансформация неотделима от пролиферации. С другой стороны, поскольку дифференцировка, по сути – деление клетки, то очевидно ее и пролиферацию обеспечивают одинаковые или сходные неспецифические механизмы, а специфические – лишь направляют клетку по одному из альтернативных путей. Альтернативными, безусловно, являются также и два пути гибели клетки: некроз либо апоптоз. Обсуждая рассматриваемые процессы в плане влияния на них pH, отдельно и последовательно рассмотрим внеклеточный pH (pH_e) и внутриклеточный pH (pH_i).

Влияние внеклеточного pH. Изменения pH_e при пролиферации, дифференцировке, трансформации и апоптозе клеток млекопитающих приведены в табл. 1, содержащей данные литературы [1–25]. Аналогичных данных относительно некроза нами не обнаружено. Величина ΔpH_e рассчитана по значе-

ниям, взятым из цитируемых работ, как разность между величинами pH_e , полученными для покоящихся клеток, и pH_e клеток, активно пролиферирующих, дифференцирующих, проявляющих трансформированный фенотип или гибнущих путем апоптоза (в таблице приведена обратная величина $-\Delta pH_e$).

Как видно из табл. 1, для всех обсуждаемых процессов уменьшение pH_e ($\Delta pH_e < 0$) является неперенным условием их протекания. Кроме того, для клеточного деления наблюдается оптимальный pH_e [26] или его диапазон. [6]. Указывают и на оптимум pH_e трансформации [27] или дифференцировки [28] (зависимо от типа клеток и вида организма), который находится примерно в середине диапазона pH_e , 7,0 – 7,5. Уменьшение pH_e ниже определенных значений подавляет клеточное деление (табл. 1), причем как пролиферация [29], так и дифференцировка [28], ингибируются pH_e -зависимо. С другой стороны, увеличение pH_e до 7,8 также может ингибировать пролиферацию [30]. Таким образом, уменьшение pH_e в пределах 0,1 – 0,3 рН (и, может быть, 0,7 рН в случае эмбриональных клеток), является неперенным условием пролиферации и дифференцировки, тогда как более существенное снижение pH_e до 0,4 – 0,8 (табл. 1) и/или его увеличение ингибирует клеточное деление. Вместе с тем, приведенные результаты не дают возможность сделать заключение (или хотя бы предположение) о влиянии pH_e либо отсутствии такового на выбор клетками одного из альтернативных путей деления клеток.

Таблица 1

Изменение pH_e в результате пролиферации, дифференцировки, трансформации и апоптоза и ингибирования процессов в клетках млекопитающих

Клетки	Объект	ΔpH_e^a		Литература
		Процесс	Ингибирование	
Пролиферация				
Т-лимфоциты**	Человек	0,3	–	[1]
Лимфоциты*	Крыса	–	0,5	[2]
Фибробласты эмбриона**	То же	–	0,5	[3]
Глиома**	“_“	–	0,5	[4]
Миоциты*	Кролик	–	0,8	[5]
Остеокласты**	То же	–	0,7	[6]
Клетки раннего эмбриона**	Сирийский хомячок	0,7	–	[7]
Дифференцировка				
Гранулоциты**	Человек	0,3	–	[8]
Моноциты**	То же	0,1	0,4	[9]
Нейтрофилы**	“_“	0,3	–	[10]
Трансформация				
Гибрид (HeLa + фибробласты)*	Человек	–	0,3	[11]
Фибробласты скелетных мышц*	То же	2,0	–	[12]
Клетки раннего эмбриона**	Сирийский хомячок	0,4	–	[13]
Апоптоз				
Эпителий легочной артерии*	Человек	–0,7	–	[14]
Мегакариоциты*	То же	–0,4	–	[15]
Т-лимфоциты	“_“	–0,3	–	[1]
Тимоциты*	“_“	–	0,9	[16]
Эндотелий пупочной вены**	“_“	–	0,4	[17]
Рак простаты**	“_“	1,0	–	[18]
колоректальный*	“_“	1,0	–	[18]
То же**	“_“	–	0,9	[19]
“_“**	“_“	1,0	–	[20]
Меланома*	“_“	0,8	–	[21]
Челюстная карцинома**	“_“	–	0,6	[22]
Тимоциты**	Крыса	–	0,8	[23]
Фибробласты аорты**	Корова	–	0,4	[24]
Нейроны*	Свинья	–	2,0	[25]

Примечания. ^a – ΔpH_e – разность pH_e до процесса и после него (значения округлены до десятых); исходный pH_e : * – 7,1 – 7,3; ** – 7,4 – 7,6.

Однако имеются данные приближающие к решению последней задачи. Так, уменьшение уровня пролиферации приводит к дифференцировке многих клеток млекопитающих (см. далее). Этот факт в данной формулировке очевидно означает, что при изменении условий среды клетки от состояния покоя прежде всего переходят к пролиферации, а при более существенных и/или продолжительных изменениях условий дифференцируют, лишаясь первой возможности. В пользу такого заключения свидетельствуют следующие экспериментальные данные. Стимулированная пролиферация клеток карциномы НТ29 при уменьшении pH_e со временем сменяется дифференцировкой [31]: в эмбрионе крысы органогенез сопровождается переходом от пролиферации к дифференцировке и уменьшением pH_e (величину его изменения можно оценить по pH_i , значение которого снижается от $7,47 \pm 0,03$ до $7,11 \pm 0,03$) [32]; уменьшение pH_e до 6,0, вызванное гипоксией, переводит трофобласты человека от пролиферации к дифференцировке [33]. Следовательно, можно утверждать, что уменьшение pH_e стимулирует в первую очередь пролиферацию, тогда как дифференцировка требует более жестких условий и сменяет первую при более существенном и/или продолжительном изменении pH_e .

Относительно трансформации, данных, приведенных в табл. 1, недостаточно для каких-либо заключений по обсуждаемому вопросу. С одной стороны, имеется сообщение, согласно которому щелочной стресс приводит к трансформации клеток почки собаки, растущих при физиологическом значении pH_e [34]. В другой работе показано, что канцерогенный потенциал клеток мочевого пузыря крысы положительно коррелирует с pH мочи [35]. Однако в первом случае фактор, инициирующий трансформацию, остается неизвестен, а во втором – рост pH вообще может быть следствием процесса. С другой стороны, из данных табл. 1 следует, что перерождение клеток требует более низких значений pH_e по сравнению с клеточным делением (см. [12]). Кроме того, трансформация клеток миелоидной лейкомы крысы ассоциирует с метаболическим ацидозом и уменьшением pH_e крови и костного мозга [36] а трансформация и активация опухолевого роста ингибируют дифференцировку [37]. Следовательно, нужно думать, что трансформации, как и клеточному делению, способствует уменьшение pH_e и, весьма вероятно, для реализации первой необходимо его более существенное и/или продолжительно изменение по сравнению со вторым, причем, вероятно, трансформация реализуется преимущественно в определенном диапазоне pH_e , не совпадающим с таковым для деления.

Напротив, апоптоз наиболее интенсивен вне определенного диапазона pH_e и этот процесс (табл. 1) стимулируется как снижением ($\Delta pH_e > 0$), так и ростом pH_e ($\Delta pH_e < 0$). Аналогичная закономерность может быть выявлена и в случае некротической гибели клеток, которая развивается также вне определенного диапазона pH_e [38]. Два пути клеточной гибели конкурируют между собой: при снижении pH_e , обусловленном гипоксией, некроз нормальных и трансформированных церебральных нейронов и эмбриональных фибробластов мыши сменяет апоптоз только через несколько суток [39], а некроз клеток HL-60 приходит на смену апоптозу при снижении pH_e [40]. Следовательно, по сравнению с апоптозом некротическая гибель клеток требует более продолжительного и/или более существенного уменьшения pH_e . Как увеличение, так и уменьшение pH_e усиливает апоптоз клеток миеломы GS-NS0 [41], то есть имеется минимум pH_e -зависимого апоптоза. Замечательно, что, обнаружив индукцию апоптоза клеток эндотелия легочной артерии только при увеличении pH_e в отсутствие других стимулов, авторы [14] отметили это явление как первое сообщение подобного рода. Очевидно, клетки, пережившие такой, щелочной, апоптоз, имеют все шансы погибнуть путем некроза.

На основании литературных данных, нижний предел для апоптоза можно определить на уровне pH_e 6,7 – 7,0, а верхний – 8,0 – 8,2; нижние значения pH_e , ограничивающее некроз, устанавливается на уровне pH_e 4,5 – 6,5, а верхнее – pH_e 8,0 – 8,5. Указанные диапазоны pH_e оценены приблизительно и преимущественно для клеток, функционирующих в области pH_e 7,2 – 7,4. Жизнедеятельность некоторых клеток, таких как, например, клетки тканей желудка, нормально протекает в области существенно более низких pH_e , но, вероятно, и в этом случае предполагаемые закономерности не изменяются качественно, но количественно, значения pH_e , определяющие пути клеточного деления, гибели и трансформацию таких клеток, существенно ниже.

Из приведенных данных видно, что апоптоз преимущественно развивается вне диапазона значений pH_e , в котором клетки пролиферируют и/или дифференцируют. Снижение pH_e , увеличивая уровень апоптоза, ограничивает пролиферацию многих клеток [42] и уменьшает дифференцировку клетки промиелоцитарной лейкомы HL-60 [43]. Аналогично влияние некроза на пролиферацию как при снижении, так и при росте pH_e [44].

Таким образом, снижение pH_e ниже физиологических пределов, ингибируя клеточное деление, последовательно стимулирует апоптоз и некроз. Аналогичная закономерность может иметь место и при увеличении pH_e выше физиологических значений. Очевидно, что клетки, подвергаются трансформации, переживая апоптоз и некроз, при тех же и даже более низких значениях pH_e , обычно приводящие к их гибели, причем в настоящее время отсутствуют данные, которые указывали бы на возможность трансформации, обусловленную ростом pH_e .

Влияние внутриклеточного рН. Поскольку pH_i и pH_e , а также их изменения коррелируют между собой [38], динамика pH_i в обсуждаемых процессах в определенной мере может служить критерием правдоподобности выдвинутых положений.

Обсуждая роль pH_i в стимуляции клеточного деления, указывают на то, что уменьшение показателя примерно на 0,25 ед. рН инициирует пролиферацию [45]. Имеются и косвенные данные о роли pH_i в индукции деления клеток [46]. Кроме того показано, что пролиферация сменяется дифференцировкой при уменьшении pH_i [32]. Последний факт подтверждает предположение о более низких по сравнению с пролиферацией значениях pH_i и pH_e , необходимых для дифференцировки. Очевидно, что для клеточного деления, наряду с оптимальным pH_e , имеет место и оптимальный pH_i . Например, астроциты спинного мозга крысы оптимально пролиферируют около pH_i 6,7 [47]. Увеличение pH_i сопровождается пролиферацией и дифференцировкой, приводя в итоге к росту показателя. В табл. 2 [4, 38, 49–71] представлены изменения pH_i в результате клеточного деления.

Таблица 2

Увеличение pH_i как следствие пролиферации и дифференцировки и уменьшение pH_i при индукции апоптоза клеток млекопитающих

Клетки	Объект	$-\Delta pH_i^a$	Литература
Проллиферация			
Т-лимфоциты*	Человек	$0,21 \pm 0,06$	[38]
То же	То же	$0,17 \pm 0,04$	[48]
“ “	Мышь	$0,13 \pm 0,04$	[49]
“ “	То же	$0,09 \pm 0,03$	[49]
Пре-В-лимфоциты	Крыса	0,15	[50]
Фибробласты эмбриона	“ “	~0,3	[51]
3Т3	“ “	0,15	[52]
Гладкие мышцы аорты	“ “	0,22	[53]
сосудов легочной артерии	Корова	$0,20 \pm 0,03$	[54]
То же	То же	$0,27 \pm 0,03$	[54]
То же	“ “	$0,27 \pm 0,02$	[55]
Глиома	“ “	0,5	[4]
Эндотелий капилляров	“ “	0,18	[56]
Дифференцировка			
Мегакариобласты лейкоэмические*	Человек	0,34	[57]
То же*	То же	$0,11 \pm 0,05$	[58]
HL-60**	“ “	$0,13 \pm 0,06$	[59]
То же**	“ “	0,2	[60]
U937	“ “	0,11	[61]
Пре-В-лимфоциты	Мышь	0,9	[62]
Апоптоз			
Т-лейкоциты лейкоэмические	Человек	-0,07	[63]
HL-60	То же	-0,35	[64]
То же	“ “	$-(0,2 - 0,7)$	[40]
То же	“ “	-0,9	[65]
То же	“ “	-,0	[66]
Гепатоциты	Крыса	-0,07	[67]
AK-5 опухоль	То же	-0,2	[68]
Тучных клеток предшественники	Мышь	-0,15	[69]
Фибробласты легких***	Китайский хомячок	$-(0,31 \pm 0,05)$	[70]
модифицированные	То же	$-(0,59 \pm 0,05)$	[70]
К-1 яичников	Сирийский хомячок	-0,9	[71]

Примечания. ^a $-\Delta pH_i$ – разность pH_i до и после деления клеток или до и при индукции апоптоза; исходный pH_i : * – 7,03 – 7,04; ** – 7,15 – 7,17; *** – 7,46; в остальных случаях исходный pH_i не указан; в [49] и [54] применяли разные стимуляторы.

Расчеты в подавляющем большинстве случаев сделаны авторами цитируемых работ. Ими указана разность между конечным и начальным значениями показателя (в таблице приведена обратная величина $-\Delta pH_i$). Данные табл. 2 трактуются однозначно и указывают на рост pH_i в результате деления ($\Delta pH_i < 0$), однако не позволяют выяснить, в каком из процессов (пролиферация или дифференцировка) ΔpH_i больше

(меньше). Возможно, что по сравнению с пролиферацией дифференцировка приводит к более существенному росту pH_i , как это имеет место в случае неопластических клеток HeLa: их переход от пролиферации к дифференцировке под действием производного витамина D_3 сопровождается увеличением pH_i с $7,17 \pm 0,02$ до $7,3 \pm 0,05$ [59]. С другой стороны, как видно из табл. 2, различия в ΔpH_i , возникающее вследствие деления одних и тех же клеток (в том числе, взятых от животных одного и того же вида или от человека) или даже одних клеточных линий достигают 1,5 раза и более. Очевидно, в результате клеточного деления величины изменений pH_i , как вероятно и pH_e , могут определяться многими факторами, в частности, скоростями процессов и плотностью клеточных культур. Так или иначе, данные об изменении pH_i в процессах пролиферации и дифференцировки не противоречат предположениям, сделанным на основании анализа изменения pH_e в процессах деления.

Аналогичное заключение можно сделать и по поводу трансформации, относительно которой имеется мнение, что с ней связано увеличение pH_e , играющее в этом процессе регуляторную роль [72]. Однако рост pH_e , скорее всего, является следствием, но не причиной, трансформации, в результате которой клетки получают возможность активно пролиферировать, что сопровождается увеличением показателя (табл. 2).

В табл. 2 приведены также данные об изменении pH_i , приводящие к апоптозу. При этом значение ΔpH_i взято, в основном, из цитируемых работ, где она рассчитана как разность между исходным значением показателя и таковым, определенным при стимуляции процесса. Как видно из табл. 2, апоптоз категорически требует уменьшения pH_i ($\Delta pH_i > 0$, напомним, в таблице приведена обратная величина $-\Delta pH_i$). Кроме того, показано, что апоптоз многих, в том числе трансформированных, клеток млекопитающих связан с дозо- и времязависимым уменьшением pH_i [42], а для клеток HL-60 при pH_i 6,8 – 6,9 выявлен пик апоптоза [40], аналогично тому как это имеет место в случае pH_e . При индукции апоптоза клеток одной и той линии (HL-60) различия в ΔpH_i достигают 2-х и более раз (табл. 2) и это, как и в случае клеточного деления, вероятно, обусловлено условиями эксперимента. При дальнейшем уменьшении pH_i на смену апоптозу приходит некроз (0,5 – 0,6 ед. рН для нейтрофилов человека) [73]. Наконец, из табл. 2 видно, что трансформированные клетки, как правило, требуют более низкий pH_i для апоптоза по сравнению с нормальными. Причина такой закономерности может заключаться в том, что такие клетки, в частности опухолевые, как известно, функционируют при пониженном pH_e и соответственно pH_i .

Заключение. Анализ литературных данных показывает, что процессы пролиферации, дифференцировки, трансформации, апоптоза и некроза требуют изменений рН и могут стимулироваться ими. При этом, если процессы деления и перерождение клеток протекают при уменьшении рН, то гибель клеток, как некротическая, так и апоптотическая, может происходить и при увеличении, и при уменьшении рН. Для всех процессов, исключая некроз, очевидно, имеют место оптимальные диапазоны pH_e и pH_i . Сделанные предположения о характере влияния рН на деление, трансформацию и гибель клеток схематически суммированы на рисунке.

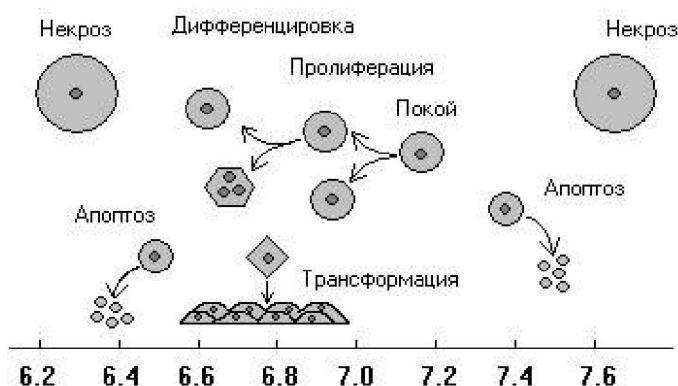


Рис. Схема чередования процессов пролиферации, дифференцировки, трансформации, некроза и апоптоза в зависимости от рН. По оси абсцисс – приближенные значения рН

Для клеточного деления (и трансформации) в оптимуме имеет место максимум процесса: а для апоптоза – минимум; некроз, как и апоптоз, развивается преимущественно вне (за пределами) определенного диапазона pH_e и pH_i , однако в отличие от последнего, в этом смысле по-видимому, ничем не ограничен. Наконец, имеющиеся данные позволяют сделать предположение о том, что уменьшение рН (pH_e и pH_i) последовательно выводит способные к делению клетки из состояния покоя в пролиферацию и дифференцировку. Дальнейшее уменьшение рН вызывает гибель клеток преимущественно путем апоптоза. Более существенное и/или

продолжительное – путем некроза; клетки, пережившие стимулируемую снижением pH гибель, вероятно, могут перерождаться (трансформироваться); с другой стороны, увеличение pH не стимулирует покоящиеся клетки к делению, но приводит их гибели преимущественно путем апоптоза, а более значительное и/или продолжительное – путем некроза. Разумеется, лишь в исключительных случаях какой-либо из процессов проявляется вне сочетания с одним и/или несколькими другими.

Очевидно, значения pH, приводящие к переходу с одного альтернативного пути клеточного деления на другой (от пролиферации к дифференцировке), стимулирующие перерождение клеток или их гибель по одному из альтернативных путей (апоптоз или некроз), в каждом конкретном случае определяются, как минимум типом клеток и не могут быть установлены a priori. Вместе с тем, подтверждение или опровержение сделанных предположений требует специальных исследований.

РЕЗЮМЕ

Проаналізовані літературні данні про вплив pH на проліферацію, диференцію, трансформацію, некроз й апоптоз. Зміни pH, які необхідні в цих процесах, і можуть стимулювати їх. Поділ і переродження клітин спостерігаються при зменшенні pH, а гибель клітин може відбуватися як при збільшенні, так і при зменшенні pH. Для всіх процесів, за винятком некрозу, спостерігаються оптимальні діапазони значень поза- та внутріклітинного pH (pH_e і pH_i). Процеси клітинного поділу та трансформації в оптимумі pH максимальні, апоптоз – мінімальний, а некроз розвивається поза визначеним діапазоном pH_e і pH_i. Обговорюється послідовність подій (поділ клітин, їх трансформація і гибель) при збільшенні та зменшенні pH.

SUMMARY

The literary data about pH influence on the proliferation, differentiation, transformation, necrosis and apoptosis are analysed. The changes of pH are necessary for these processes and can stimulate them. Cell division and transformation of cells are observed at reduction pH, and the death of cells can occur both at the increase, and at decreasing of pH. For all processes, excluding necrosis, optimum ranges of values of intra- and extracellular pH (pH_e and pH_i) are observed. Cell division and transformation in an optimum pH are maximal, apoptosis – minimal, and necrosis develops outside of the definite range of pH_e and pH_i. The sequence of events (cell division, transformation, death of cells) at increase and decrease of pH is discussed.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Carswell K. S. Extracellular pH affects the proliferation of cultured human T cells and their expression of the interleukin-2 recepto / K. S. Carswell, E. T. Papoutsakis // *J. Immunother.* – 2000. – V. 23, N 6. – P. 669-674.
2. Loeffler D. A. Influence of tumour physico-chemical conditions on interleukin-2-stimulated lymphocyte proliferation / D.A. Loeffler, P. L. Juneau, S. Masserant // *Br. J. Cancer.* – 1992. – V. 66, N 4. – P. 619-622.
3. Kittlick P. D. Hypoxia in fibroblast cultures. I. Changes in glucose consumption by 5 vol.-% oxygen concentration and reduced pH / P. D. Kittlick, G. Neupert // *Exp. Pathol. (Jena).* – 1975. – V. 10, N 3-4. – P. 109-114.
4. Grasso R. J. Transient inhibition of cell proliferation in rat glioma monolayer cultures by cortisol / R.J.Grasso // *Cancer. Res.* – 1976. – V. 36.– N 7, 1. – P. 2408-2414.
5. Lancz G. J. pH mediated inhibition of the cell to cell spread of herpes simplex virus infection / G.J.Lancz, J.J. Bradstreet // *Arch. Virol.* – 1976. – V. 52, N 1-2. – P. 37-46.
6. Shibusani T. Effect of medium pH on osteoclast activity and osteoclast formation in cultures of dispersed rabbit osteoclasts / T. Shibusani, J. N. Heersche // *J. Bone Miner. Res.* – 1993. – V. 8, N 3. – P. 331-336.
7. LeBoeuf R. A. An interlaboratory comparison of enhanced morphological transformation of Syrian hamster embryo cells cultured under conditions of reduced bicarbonate concentration and pH / R.A.LeBoeuf, G.A.Kerckaert, J.A.Poiley, R.Raineri // *Mutat. Res.* – 1989. – V. 222, N 3. – P. 205-218.
8. Hevehan D. L. Physiologically significant effects of pH and oxygen tension on granulopoiesis / D.L.Hevehan, E.T.Papoutsakis // *Exp. Hematol.* – 2000. – V. 28, N 3. – P. 267-275.
9. Eljaafari A. Generation of stable monocyte-derived dendritic cells in the presence of high concentrations of homologous or autologous serum: influence of extra-cellular pH / A.Eljaafari, K.Duperrier, S. Mazet, et al. // *Hum. Immunol.* – 1998. – V. 59, N 10. – P. 625–634.
10. Hevehan D. L. Dynamic model of ex vivo granulocytic kinetics to examine the effects of oxygen tension, pH, and interleukin-3 / D.L.Hevehan, L.A.Wenning, W.M.Miller, E.T.Papoutsakis // *Exp. Hematol.* – 2000. – V. 28, N 9. – P.1016-1028.
11. Mendonca M. S. Suppression of radiation-induced neoplastic transformation of human cell hybrids by long term incubation at low extracellular pH / M. S. Mendonca, C. Sun, J. L. Redpath // *Cancer Res.* – 1990. – V. 50, N 7. – P.2123-2127.
12. Oldham J. W. Effect of pH on the neoplastic transformation of normal human skin fibroblasts by N-hydroxyl-1-naphthylamine and N-hydroxy-2-naphthylamine / J.W.Oldham, F.F.Kadlubar, G.E.Milo // *Carcinogenesis.* – 1981. – V.2, N 9 – P. 937-9340.
13. LeBoeuf R.A. The induction of transformed-like morphology and enhanced growth in Syrian hamster embryo cells grown at acidic pH / R. A. LeBoeuf, G. A. Kerckaert // *Carcinogenesis.* – 1986. – V. 7, N 9. – P. 1431-1440.
14. Cutaia M. Alkaline stress-induced apoptosis in human pulmonary artery endothelial cells / M.Cutaia, A.D.Black, I.Cohen et al. // *Apoptosis.* – 2005. – V. 10, N 6. – P. 1457–1467.
15. Yang H. Higher pH promotes megakaryocytic maturation and apoptosis / H. Yang, W. M. Miller, E. T. Papoutsakis // *Stem. Cells.* – 2002. – V. 20, N 4. – P. 320–328.

16. Lei H.Y. Intracellular alkalinization in dexamethasone-induced thymocyte apoptosis / H.Y. Lei, M. J. Tang, N.Tsao // *Apoptosis*. – 1997. – N 3. – P. 304–312.
17. D'Arcangelo D. Acidification prevents endothelial cell apoptosis by Axl activation. *Circ* / D. D'Arcangelo, C. Gaetano, M. C. Capogrossi // *Res*. – 2002. – V. 91, N 7. – P. 4–12.
18. Lee Y.J. Low extracellular pH augments TRAIL induced apoptotic death through the mitochondria-mediated caspase signal transduction pathway / Y. J. Lee, J. Song, J. H. Kim et al. // *Exp. Cell. Res*. – 2004. – V. 293, N 1. – P. 129–143.
19. Park H.J. Influence of environmental pH on G2-phase arrest caused by ionizing radiation / H.J.Park, S.H.Lee, H.Chung et al. // *Radiat. Res*. – 2003. – V. 159, N 1. – P. 86–93.
20. Ohtsubo T. Effect of acidic environment and p53 on apoptosis induction by hyperthermia / T.Ohtsubo, H.J.Park, J.C.Lyons et al. // *Int. J. Hyperthermia*. – 2003. – V. 16, N 6. – P. 481–491.
21. Zhao X. Apoptosis of ovarian carcinoma cell line induced by amiloride. *Zhonghua Zhong* / X. Zhao, Y. Wei, Z. Peng // *Liu. Za. Zhi*. – 2003. – V. 21, N 1. – P. 22–24.
22. Ohtsubo T. Acidic environment modifies heater radiation-induced apoptosis in human maxillary cancer cells / T. Ohtsubo, H. Igawa, T. Saito et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. – 2001. – V. 49, N 5. – P. 1391–1398.
23. Tsao N., Lei H. Y. Activation of the Na⁺/H⁺ antiporter, Na⁺/HCO₃⁻/CO₂²⁻ cotransporter, or Cl⁻/HCO₃⁻ exchanger in spontaneous thymocyte apoptosis / N. Tsao, H. Y. Lei // *J. Immunol*. – 1996. – V. 157, N 3. – P. 1107–1116.
24. D'Arcangelo D. Acidosis inhibits endothelial cell apoptosis and function and induces basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor expression / D. D'Arcangelo, F. Facchiano, L. Barlucchi et al. // *Circ. Res*. – 1996. – V. 86, N 3. – P. 312–318.
25. Claus R. Effects of butyrate on apoptosis in the pig colon and its consequences for skatole formation and tissue accumulation / R. Claus, D. Losel, M. Lacorn et al. // *J. Anim. Sci*. – 1996. – V. 81, N 1. – P. 239–248.
26. Roskopf D., Schroder K. J., Siffert W. Role of sodium-hydrogen exchange in the proliferation of immortalised lymphoblasts from patients with essential hypertension and normotensive subjects // *Cardiovasc. Res*. – 1995. – V. 29, N2. – P. 254–259.
27. Skryma R. N. Potassium conductance in the androgen-sensitive prostate cancer cell line, LNCaP: involvement in cell proliferation / R. N. Skryma, N. B. Prevarskaya, L. Dufy-Barbe et al. // *Prostate*. – 1995. – V. 33, N 2. – P. 112–122.
28. McAdams T. A. Variations in culture pH affect the cloning efficiency and differentiation of progenitor cells in ex vivo haemopoiesis / T. A. McAdams, W. M. Miller, E. T. Papoutsakis // *Br. J. Haematol*. – 1997. – V. 97, N 4. – P. 889–895.
29. Szolgay-Daniel E. Effects of amiloride treatment on U-118 MG and U-251 MG human glioma and HT-29 human colon carcinoma cells / E. Szolgay-Daniel, J. Carlsson, K. Zierold et al. // *Cancer. Res*. – 1991. – V. 51, N 3. – P. 1039–1044.
30. Chou L. Effects of hydroxylapatite coating crystallinity on biosolubility, cell attachment efficiency and proliferation in vitro / L. Chou, B. Marek, W. R. Wagner // *Biomaterials*. – 1999. – V. 20, N 10. – P. 977–985.
31. Fitzgerald R. C. Acid modulation of HT29 cell growth and differentiation. An in vitro model for Barrett's esophagus / R. C. Fitzgerald, M. B. Omary, G. Triadafilopoulos // *J. Cell. Sci*. – 1997. – V. 110, N 5. – P. 663–671.
32. Collins M. D. Decreasing pH of rat embryos and fluids estimated by transplacental distribution of DMO / M.D.Collins, C. A. Duggan, C. M. Schreiner, W. J. Jr. Scott // *Am. J. Physiol*. – 1989. – V. 257, N 3, 2. – P. R542-549.
33. Gaus G. Extracellular pH modulates the secretion of fibronectin isoforms by human trophoblast / G.Gaus, A.Y. Demir-Weusten, U. Schmitz et al. // *Acta Histochem*. – 2002. – V. 104, N 1. – P. 51-63.
34. Westphale H.J. Spontaneous membrane potential oscillations in Madin-Darby canine kidney cells transformed by alkaline stress / H.J.Westphale, L.Wojnowski, A. Schwab, H. Oberleithner // *Pflugers Arch*. – 1992. – V. 421, N 2-3. – P. 218–223.
35. Hasegawa R. Sex differences in o-phenylphenol and sodium o-phenylphenate rat urinary bladder carcinogenesis: urinary metabolites and electrolytes under conditions of aciduria and alkaluria / R.Hasegawa, M.Fukuoka, T.Takahashi et al. // *Jpn. J. Cancer. Res*. – 1991. – V. 82, N 6. – P. 657–664.
36. Mortensen B. T. Changing bone marrow micro-environment during development of acute myeloid leukaemia in rats / B. T. Mortensen, P. O. Jensen, N. Helledie et al. // *Br. J. Haematol*. – 1998. – V. 102, N 2. – P. 458-464.
37. Gatenby R. A. Mathematical models of tumour invasion mediated by transformation-induced alteration of microenvironmental pH / R. A. Gatenby., E. T. Gawlinski // *Novartis. Found. Symp*. – 2001. – V. 240. – P. 85-96.
38. Bental M. ¹⁹F-NMR study of primary human T lymphocyte activation: effects of mitogen on intracellular pH / M. Bental, C. Deutsch // *Am. J. Physiol*. – 1994. – V. 266, N 2, 1. – P. C541–551.
39. Xu L. Acidosis reduces neuronal apoptosis / L. Xu, A. J. Glassford, A. J. Giaccia, R. G. Giffard // *Neuroreport*. – 1998. – V. 9, N 5. – P. 875–879.
40. Park H.J. Effect of intracellular acidity and ionomycin on apoptosis in HL-60 cells / H.J.Park, C.M.Makepeace, J.C.Lyons, C. W. Song // *Eur. J. Cancer*. – 1996. – V. 32A, N 3. – P. 540–546.
41. Osman J.J. The response of GS-NS0 myeloma cells to pH shifts and pH perturbations / J.J.Osman, J.Birch., J.Varley // *Biotechnol. Bioeng*. – 2001. – V. 75, N 1. – P. 63–73.
42. Sit K.H. Reduced surface area in apoptotic rounding of human Chang liver cells from serum deprivation / K.H.Sit, R.Paramanatham, B. H. Bay, K. P. Wong // *Anat. Rec*. – 1994. – V. 240, N 4. – P. 456–468.
43. Carpentier Y. Cofactors in in vitro induction of apoptosis in HL60 cells by all-trans retinoic acid (ATRA) / Y. Carpentier, P. Mayer, H. Bobichon, B. Desoize // *Biochem. Pharmacol*. – 1998. – V. 55, N 2. – P. 177–184.
44. Yan G. M. Activation of G proteins bidirectionally affects apoptosis of cultured cerebellar granule neurons / G. M. Yan, S. Z. Lin, R. P. Irwin, S. Paul // *J. Neurochem*. – 1995. – V. 65, N 6. – P. 2425 – 2431.
45. Thomas D. Intracellular acidification mediates the proliferative response of PC12 cells induced by potassium ferricyanide and involves MAP kinase activation / D. Thomas, M. F. Ritz., A. N. Malviya, S. Gaillard // *Int. J. Cancer*. – 1996. – V. 68, № 4. – P. 54 –552.

46. Larsson S. H. Proliferation and intracellular pH in cultured proximal tubular cells / S. H. Larsson, Y. Fukuda, S. Kolare, A. Aperia // *Am. J. Physiol.* – 1996. – V. 258, N 3, 2. – P. F697–704.
47. Yada K. Effect of intracellular pH and two growth factors, epidermal growth factor and human hepatocyte growth factor, on DNA synthesis in non-regenerating and regenerating hepatocytes and hepatoma cells / K. Yada // *Osaka City Med. J.* – 1996. – V. 40, N 2. – P. 53–69.
48. Izquierdo M. Deficient protein kinase C-dependent Na^+/H^+ exchanger activity in T cells from bone marrow transplantation recipients / M.Izquierdo, J.M. Redondo, M.A.Balboa et al. // *J. Immunol.* – 1989. – V. 143, N 7. – P.2185–2192.
49. Civitelli R. IL-1 activates the Na^+/H^+ antiport in a murine T cell / R.Civitelli, S. L. Teitelbaum, K.A.Hruska, D.L.Lacey // *J. Immunol.* – 1989. – V. 143, N 12. – P. 4000–4008.
50. Rosoff P.M. Phorbol esters induce differentiation in a pre-B-lymphocyte cell line by enhancing Na^+/H^+ exchange / P.M.Rosoff, L. F. Stein, L. C. Cantley // *J. Biol. Chem.* – 1984 – V. 259, N 11. – P. 7056–7060.
51. Margolis L.B. Intracellular pH and cell adhesion to solid substrate / L. B Margolis., I. A. Rozovskaja, E. Cragoe // *FEBS Lett.* – 1988. – V. 234, N 2. – P. 449–450.
52. Lopez-Rivas A. Ionic responses rapidly elicited by porcine platelet-derived growth factor in Swiss 3T3 cells / A.Lopez-Rivas, P. Stroobant, M. D. Waterfield, E. Rozengurt // *EMBO J.* – 1988. – V. 3, N 5. – P. 939–944.
53. Bobik A. The effects of alterations in membrane sodium transport on rat aortic smooth muscle proliferation / A.Bobik, A.Grooms, S. Grinpuke, P. J. Little // *J. Hypertens.* – 1988. – Suppl. – V. 6, N 4. – P. S219–221.
54. Quinn D.A. The role of Na^+/H^+ exchange and growth factors in pulmonary artery smooth muscle cell proliferation / D.A.Quinn, C.G. Dahlberg, J. P. Bonventre et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 1996. – V. 14, N 2. – P. 139–145.
55. Dahlberg C.G. Differential effect of three commercial heparins on Na^+/H^+ exchange and growth of PASMCM / C.G.Dahlberg, B.T. Thompson, P.M.Joseph et al. // *Am. J. Physiol.* – 1996. – V. 270, N 2, 1. – P. L260–265.
56. Ingber D.E. Control of intracellular pH and growth by fibronectin in capillary endothelial cells / D.E.Ingber, D.Prusty, J.V. Frangioni et al. // *J. Cell. Biol.* – 1990. – V. 110, № 5. – P.1803–1811.
57. Ladoux A. Single-cell analysis of the intracellular pH and its regulation during the monocytic differentiation of U937 human leukemic cells / A. Ladoux, R. Miglierina, I. Krawice // *Eur. J. Biochem.* – 1988. – V. 175, N 3. – P. 455–460.
58. Dorn G. W. 2nd Thrombin, but not thromboxane, stimulates megakaryocytic differentiation in human megakaryoblastic leukemia cells / G. W. 2nd Dorn, M. G. Davis // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1992. – V. 262, N 3. – P.1242–1247.
59. Hazav P., Shany S., Moran A., Levy R. Involvement of intracellular pH elevation in the effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on HL-60 cells / P. Hazav, S. Shany, A. Moran, R. Levy // *Cancer. Res.* – 1989. – V. 49, N 1. – P.72–75.
60. Ladoux A. Differentiation of human promyelocytic HL 60 cells by retinoic acid is accompanied by an increase in the intracellular pH. The role of the Na^+/H^+ exchange system / A. Ladoux, E. J. Jr. Cragoe, B. Geny et al. // *J. Biol. Chem.* – 1987. – V. 262, N 2. – P. 811–816.
61. Rao G. N. Phosphorylation of Na^+/H^+ antiporter is not stimulated by phorbol ester and acidification in granulocytic HL-60 cells / G. N. Rao, C. Sardet, J. Poussegur, B. C. Berk // *Am. J. Physiol.* – 1993. – V. 264, N 5, 1. – P. C.1278–1284.
62. Smith L.L. Recombinant murine interferon-gamma-induced differentiation of pre-B lymphocytes is associated with Na^+/H^+ exchange-dependent and -independent cytoplasmic alkalinization / L.L.Smith, T.H.Stanton, M.B.Calalb, K.Bomsztyk // *J. Biol. Chem.* – 1988. – V. 263, N 15. – P. 7359–7363.
63. Li J. Apoptosis in an interleukin-2-dependent cytotoxic T lymphocyte cell line is associated with intracellular acidification. Role of the Na^+/H^+ -antiport / J. Li, A. Eastman // *J. Biol. Chem.* – 1995. – V. 270, N 7. –P. 3203–3211.
64. Goossens J. F. Relation between intracellular acidification and camptothecin-induced apoptosis in leukemia cells / J. F. Goossens, J. P. Henichart, L. Dassonneville et al. // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2000. – V. 10, N 2. – P. 125–131.
65. Perez-Sala D. Intracellular alkalinization suppresses lovastatin-induced apoptosis in HL-60 cells through the inactivation of a pH-dependent endonuclease / D. Perez-Sala, D. Collado-Escobar, F. Mollinedo // *J. Biol. Chem.* – 1995. – V. 270, № 11. – P. 6235–6242.
66. Barry M. A. Etoposide-induced apoptosis in human HL-60 cells is associated with intracellular acidification / M.A.Barry, J.E.Reynolds, A.Eastman // *Cancer. Res.* – 1993. – V. 53, N 10, Suppl. – P. 2349–2357.
67. Benedetti A. Transforming growth factor beta 1 increases the number of apoptotic bodies and decreases intracellular pH in isolated periportal and perivenular rat hepatocytes / A. Benedetti, A. Di Sario, G. Svegliati Baroni, A. M. Jezequel // *Hepatology.* – 1995. – V. 22, N 5. – P. 1488–1498.
68. Pardhasaradhi B.V. Effect of anti-apoptotic genes and peptide inhibitors on cytoplasmic acidification during apoptosis / B.V. ardhasaradhi, A.Khar, U.K.Srinivas // *FEBS Lett.* – 1997. – V. 411, N 1. – P. 67–70.
69. Chen Q. Role of acid/base homeostasis in the suppression of apoptosis in haemopoietic cells by v-Abl protein tyrosine kinase / Q. Chen, R. S. Benson, A. D. Whetton et al. // *J. Cell. Sci.* – 1997. – V. 110, N 3. – P. 379–387.
70. Barriere H. CFTR modulates programmed cell death by decreasing intracellular pH in Chinese hamster lung fibroblasts? / H. Barriere, C. Poujeol, M. Tauc et al. // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2001. – V. 281, N 3. – P. 810–824.
71. Sharma K.G protein coupled receptor signaled apoptosis is associated with activation of a cation insensitive acidic endonuclease and intracellular acidification / K. Sharma, C. B. Srikant // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – V.242, N 1. – P. 134–140.
72. Tonetti M. Receptor-stimulated actin polymerization requires cytoplasmic acidification in human PMNs / M. Tonetti, M. Budnick, R. Niederman // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – V. 1054, N 2. –P. 154–158.
73. Affar el B. Role of poly(ADP-ribose) polymerase in rapid intracellular acidification induced by alkylating DNA damage / el B. Affar, R. G. Shah, A. K. Dallaire et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 2002. V. 99, N 1. – P. 245–250.

Поступила в редакцію 21.04.2010 г.