
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

ЛАКТАТ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ
ЭВОЛЮЦИОННО ДРЕВНЕГО МЕТАБОЛИТА

© 2022 г. О. П. Шатова^{1, 4} *, П. В. Шегай², А. А. Заболотнева¹,
А. В. Шестопапов^{1, 3}, А. Д. Каприн^{2, 4}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
Москва, Россия

²Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

⁴Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

*E-mail: shatova.op@gmail.com

Поступила в редакцию 05.09.2022 г.

После доработки 08.10.2022 г.

Принята к публикации 23.10.2022 г.

В статье представлен новый взгляд на роль лактата в организме человека. Показано, что лактат имеет как положительные, так и отрицательные эффекты, которые зависят от его концентрации. Установлено, что концентрация лактата до 15 мМ является оптимальной для реализации положительных эффектов данной молекулы. К положительным эффектам лактата можно отнести его участие в регенерации тканей, сохранении целостности нейронов при снижении уровня глюкозы, стимуляцию катаболизма аденозина и, как следствие, уменьшение опухолевой иммуносупрессии, обеспечение стволового фенотипа клеток. Отрицательные эффекты для лактата регистрируются при его концентрации выше 15 мМ. К отрицательным эффектам можно отнести активацию лактатом катаболизма гиалуроновой кислоты и ремоделирование внеклеточного матрикса, стимуляцию образования опухолевых экзосом, обеспечение пролиферации опухолевых клеток, а также подавление иммунного ответа. Именно лактат является предшественником для многих метаболитов цикла трикарбоновых кислот в опухоли, часть из которых является онкометаболитами. Возможно, что гиперпродукция лактата опухолью является не только проявлением агрессии, но и адаптивной реакцией со стороны клеток опухолевого микроокружения, которое таким образом регулирует работу генов-мишеней, вызывая целый каскад метаболических и физиологических событий.

Ключевые слова: лактат, молочная кислота, гликолиз, канцерогенез, злокачественные опухоли, эволюционная онкология

DOI: 10.31857/S0869813922120111

ВВЕДЕНИЕ

Задумываясь о роли лактата при опухолевом росте, непроизвольно приходит на ум следующая аллегория. Общепринято считать, что рак “пятится назад”. Также и опухолевые клетки подвергаются дедифференцировке или иначе репримитивизации, также “пятятся назад” на пути своей трансформации и включают более древ-

ние с точки зрения эволюции пути энергообеспечения. Однако это всего лишь заблуждение, что рак всегда перемещается назад, он это делает исключительно в случае избегания опасности, как и многие другие живые существа. Возможно, что и гиперпродукция лактата в организме онкобольного – это защитная реакция организма на повреждение и появление злокачественно трансформированных клеток.

Множество работ демонстрирует, что лактат выступает фактором агрессии опухолей [1–3]. Однако эволюционная стабильность и универсальность гиперпродукции лактата при различных физиологических и патологических состояниях заставляет нас по-другому взглянуть на значение этой ключевой и универсальной сигнальной молекулы. В настоящем обзоре мы постарались суммировать позитивные и негативные эффекты лактата, позволяющие оценить его вклад в злокачественную трансформацию клеток и противоопухолевую защиту, а также рассмотреть значение эффекта Варбурга с точки зрения эволюционной теории.

ГЛИКОЛИЗ – ЭВОЛЮЦИОННО ДРЕВНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ПУТЬ, КОТОРЫЙ ОБЕСПЕЧЕН РАБОТОЙ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ

Анаэробный способ получения энергии (гликолиз) возник еще до появления в процессе эволюции эукариот и представляет собой один из наиболее древних способов энергообеспечения клетки [4]. Кроме того, гликолиз был возможен и без участия гликолитических ферментов. Некоторые исследователи придерживаются мнения, что неферментативный гликолиз обеспечивался высоким содержанием железа и более кислой средой обитания древних форм жизни [4]. В свете “атавистической теории канцерогенеза” данные утверждения выглядят привлекательно, так как для опухолевых клеток характерно и состояние ацидоза [5], и сверхэкспрессия генов, которые кодируют трансферриновые рецепторы (TfR) [6]. Так, опухолевые клетки являются “ловушками” не только глюкозы [7], но и железа [8]. В многочисленных исследованиях было показано как увеличение экспрессии генов, кодирующих ферменты гликолиза, так и высокая активность данных ферментов в опухолях различной локализации [9–11]. Однако в работах независимых научных групп значительно меньше внимания уделено вопросу компартиментализации ферментов гликолиза и их некаталитической роли в канцерогенезе и опухолевой прогрессии [12–16]. Известно, что активация ферментов гликолиза происходит не только в самой опухоли: у онкологических пациентов наблюдается повышение активности гликолитических ферментов и в клетках крови [17], что можно рассматривать как системное изменение метаболизма глюкозы в организме онкобольных. Более того, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) характерно не только для злокачественных новообразований, но и для доброкачественных опухолей [17]. Также следует добавить, что гены, кодирующие ферменты гликолиза, сверхэкспрессированы в опухолевых тканях, так как гликолитические ферменты относятся к так называемым “moonlight proteins” (дословно: “подрабатывающие белки”), обладающие полифункциональностью [18], что также может быть использовано как с целью опухолевой экспансии, так и с целью подавления опухолевого роста.

Опухолевые клетки эффективно используют процесс гликолиза для получения большого количества лактата – метаболита, который позволяет не только получать энергию, но и перепрограммировать клетки опухолевого микроокружения таким образом, чтобы создать наиболее благоприятные условия для роста и метастазирования опухолевых клеток [2]. Изучение роли лактата в злокачественной трансформации клеток становится еще более актуальным в свете “атавистической теории канцерогенеза”, предполагающей, что опухолевые клетки в ходе микроэволюции возвращаются к более примитивному наследственному фенотипу [19]. Поэтому

еще одним аргументом в пользу “атавистической теории канцерогенеза” может служить тот факт, что клетки опухолей в качестве основного метаболического пути утилизации глюкозы используют гликолиз, но не окислительное фосфорилирование: еще 100 лет назад в 1920-х годах Отто Варбург (Otto H. Warburg), исследуя срезы опухолевых тканей, обнаружил, что злокачественные клетки преимущественно превращают глюкозу в лактат даже в условиях адекватной клеточной оксигенации (т.е. в отсутствие гипоксии) [20]. О. Варбург связал такую метаболическую особенность опухолевых клеток, названную им “аэробный гликолиз”, с повреждением митохондрий и указал, что такое изменение метаболизма является ключевым признаком злокачественной трансформации клеток [21]. Однако в настоящее время эффект Варбурга связывают с метаболическим перепрограммированием, сопровождающим опухолевую трансформацию и необходимым для быстрого роста и пролиферации опухолевых клеток, поддержания их стволовых свойств, избегания ответа иммунной системы и выживания [1]. Благодаря многочисленным исследованиям последних лет стали известны сигнальные свойства лактата, которые в некоторой степени приоткрывают механизмы малигнизации клеток и позволяют взглянуть на их эволюционное значение [2]. Таким образом, взгляд на биологическую роль лактата претерпел значительные изменения в последние десятилетия: от ошибочного представления о лактате как о “тупике метаболизма” к пониманию важнейшей роли лактата в метаболизме и его регуляции [22].

Показано, что гиперпродукция лактата обеспечена не только самими опухолевыми клетками, но и клетками микроокружения, которые являются главными поставщиками лактата в опухоли. Также установлено, что в самой опухоли наблюдается “метаболический симбиоз” – клетки, которые находятся в гипоксических областях опухоли, продуцируют лактат, а клетки, которые находятся в нормоксических областях, поглощают данный лактат и утилизируют его как “удобоваримую” топливную молекулу [23]. Перемещаясь между клетками-продуцентами (драйверами) и клетками-потребителями (реципиентами), лактат выполняет как минимум три ключевые функции: 1) топливную – клетки-реципиенты гиперэкспрессируют монокарбоксилатный транспортер 1-го типа (MCT-1), благодаря которому осуществляют импорт лактата [23]; 2) сигнальную – участвующую в том числе в метаболическом перепрограммировании клеток [24] и 3) анаболическую – является предшественником в образовании метаболитов цикла трикарбоновых кислот и глюкозо-6-фосфата [23]. При этом сигнальная функция лактата представляет наибольший интерес в плане исследования механизмов злокачественной трансформации клеток: с одной стороны лактат – метаболит гликолиза, является одной из наиболее древних сигнальных молекул, выполняющей регуляторные функции как у эу-, так и прокариот [25]; с другой стороны – действие лактата поразительно многостороннее. Как описано ниже, лактат – ключевой онкометаболит, обеспечивающий энергетическое снабжение опухолевых клеток, трансформацию опухолевого микроокружения и, таким образом, рост, инвазию и метастазирование трансформированных клеток.

НЕКОТОРЫЕ НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ, КОТОРЫЕ ОБУСЛОВЛЕННЫ ГИПЕРПРОДУКЦИЕЙ ЛАКТАТА

Наблюдаемый в опухолях эффект Варбурга можно рассматривать как возвращение к древним гипоксическим корням ранней многоклеточной жизни [26], а может и к метаболическому профилю FUCA (The First Universal Common Ancestor). Можно сказать, что злокачественно трансформированные клетки формируют свое микроокружение таким образом, что позволяет им создать благоприятные “атавистические” ниши для роста опухоли, в которых они смогут выиграть конкуренцию

со здоровыми клетками. Очень важным компонентом метаболического окружения опухолевых клеток является повышенное содержание молочной кислоты и соответственно ее аниона — лактата. Так, концентрация молочной кислоты в сыворотке человека в состоянии покоя составляет 1–3 мМ, но может временно повышаться до 15 мМ во время интенсивных физических нагрузок [27]. Содержание молочной кислоты в опухолевом микроокружении может достигать 10–30 мМ [28, 29].

При изучении участия лактата в синтезе интермедиатов цикла трикарбоновых кислот в двух моделях рака легкого на мышах было показано, что этот вклад был выше, чем вклад глюкозы. Используя внутривенные инфузии ^{13}C -меченных питательных веществ, исследователи показали, что концентрация циркулирующего лактата является самой высокой из всех метаболитов и превышает концентрацию глюкозы в опухолях легких человека [30, 31]. Также недавно было продемонстрировано, что ^{13}C -пируват в основном превращается в лактат, что почти всегда взаимосвязано с прогрессированием опухоли и ее метастазированием [32]. Помимо глюкозы и пирувата предшественником лактата может быть глутамин [33]. При этом объем потребления и метаболизма глутамина связан со стабилизацией HIF1- α (Hypoxia-Inducible Factor 1- α) самим лактатом. Известно, что c-MYC активирует экспрессию генов, которые кодируют транспортер глутамина (SCL1A5) и глутаминазу 1 (GLS1), что приводит к увеличению захвата и обмена глутамина в опухолевых клетках [23, 34].

Известно, что одним из способов, с помощью которого опухолевые клетки выживают в условиях нехватки питательных веществ, является перекрестный контакт между клетками стромы из микроокружения опухоли и опухолевыми клетками. В этом процессе, известном как “обратный эффект Варбурга”, аэробный гликолиз интенсифицирован в снабжающих опухолевые клетки лактатом опухоль-ассоциированных фибробластах (ОАФ), а не в самих опухолевых клетках [35]. ОАФ составляют более многочисленную клеточную популяцию в опухолях и непосредственно обеспечивают ее прогрессирование, инвазию и метастазирование через паракринные сигнальные механизмы [36]. Важно отметить, что опухолевые клетки за счет повышенной продукции активных форм кислорода рекрутируют ОАФ и за счет окислительных реакций модифицируют их, что инициирует катаболические пути, такие как аутофагия и митофагия [37]. Содержимое аутофагосом в результате лизосомального слияния деградирует и поступает в цитозоль ОАФ [37], тогда как в результате митофагии происходит разрушение митохондрий и соответственно безвозвратный переход ОАФ на гликолитический метаболизм. Таким образом, именно ОАФ становятся теми клетками, которые гиперпродуцируют лактат и стимулируют пролиферацию опухолевых клеток. В свою очередь усиление гликолиза способствует эпителиально-мезенхимальной трансформации, миграции и инвазии опухолевых клеток [37, 38].

Хорошо известной отличительной особенностью опухолевых клеток является их способность уклоняться от иммунного надзора. Учитывая относительно молодой эволюционный возраст адаптивного иммунитета (менее 500 миллионов лет), теория “канцерогенеза как процесса возврата к предковым формам” предсказывает, что адаптивный иммунный ответ не может быть полноценным в случае выраженной дедифференцировки клеток [26]. Одним из механизмов ускользания опухолевых клеток от иммунного надзора является создание кислой среды в опухолевом микроокружении, что способствует подавлению воспалительной реакции и активации иммунных клеток [39, 40]. Снижение pH в опухолевой нише приводит к ограничению образования интерферона гамма (IFN- γ) Т-клетками, инфильтрирующими опухоль, и предотвращает активацию натуральных киллеров, что в итоге способствует ускользанию опухоли от иммунного ответа и ее прогрессивному ро-

сту [41]. Кроме того, было показано, что молочная кислота может усиливать передачу сигналов, опосредованную толл-подобным рецептором 4 (TLR 4), генную регуляцию, зависящую от ядерного фактора NF-κB и провоспалительную функцию макрофагов [42]. Было продемонстрировано, что высокие концентрации лактата могут стимулировать поляризацию противовоспалительных макрофагов M2 посредством стабилизации HIF-1α или за счет эпигенетической регуляции – путем лактирования гистонов [43–45].

Молочная кислота также может играть решающую роль в функционировании дендритных клеток (DC) за счет: (1) снижения базальной экспрессии CD1 (молекула главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC I), запускающая иммунный ответ), (2) поддержания толерогенного фенотипа, характеризующегося сниженной секрецией интерлейкина-12 (IL-12) и повышенной секрецией IL-10 в ответ на стимуляцию TLR, и (3) нарушения миграционного ответа на хемокины [46]. Помимо этого, кислая среда опухолевого микроокружения приводит к снижению продукции цитокинов и к потере цитотоксических эффекторных функций Т-клеток, не влияя на их жизнеспособность [47]. Высокая концентрация молочной кислоты в микроокружении опухоли нарушает градиент [H⁺] между Т-клетками и их окружением, снижая опосредованный монокарбоксилатным транспортером (MCT1) экспорт молочной кислоты из Т-клеток. Это ингибирует пролиферацию эффекторных Т-клеток [45, 48].

Лактат, продуцируемый опухолевыми клетками, способствует активации эндотелиальных клеток и ангиогенезу с помощью зависимого и независимого от HIF-1α механизмов. При этом оба механизма задействуют импорт лактата клетками опухолевого микроокружения через транспортер MCT1 и последующее ингибирование работы пролилгидроксилаз, что защищает HIF-1α от протеасомной деградации и способствует активации проангиогенного IL-8 или индуцирует экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) для промоции сосудистого роста. Таким образом, HIF-1α может быть стабилизирован не только в условиях гипоксии, но также и нормоксии с помощью лактата. Накопление лактата позволяет опухолевым клеткам активировать экспрессию проканцерогенных генов за счет транскрипционной активности HIF-1α независимо от поступления кислорода [49].

Лактат является одним из факторов, необходимых для миграции клеток глиомы за счет индукции транскрипции трансформирующего фактора роста бета-2 (TGF-β2) [50]. В свою очередь TGF-β2 усиливает экспрессию, секрецию, и активацию матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2) и индуцирует экспрессию рецепторов интегрин на клеточной поверхности [50].

Помимо этого, выход молочной кислоты из опухолевых клеток во внеклеточную среду (микроокружение) и, как следствие, ацидификация способствуют секреции экзосом опухолевыми клетками. Экзосомы представляют собой микровезикулы, содержащие микроРНК, ферменты, структурные белки и другие молекулы, необходимые для метаболического перепрограммирования опухолевого микроокружения. В клетках микроокружения захватываемые экзосомы могут индуцировать эпигенетические изменения или переносить онкогены и онко-микроРНК, способствующие перестройке метаболизма окружающих опухоль клеток и дальнейшему росту опухоли [51].

Механизмы влияния лактата на индукцию канцерогенеза и его прогрессию предполагают активирование катаболизма гиалуроновой кислоты в связанных с опухолью фибробластах, стимуляцию VEGF и HIF-1α [52]. Показано, что не только HIF-1α индуцирует экспрессию гликолитических ферментов и таким образом регулирует гликолиз, но и метаболиты гликолиза (к примеру, пируват) и цикла трикарбоновых кислот (оксалоацетат, сукцинат и фумарат), при их накоплении в клетке (из-за нарушения соотношений между гликолизом и окислительным фос-

форилированием), активируют HIF-1 α [53]. Кроме того, пируват предотвращает аэробную деградацию HIF-1 α и усиливает экспрессию активируемых HIF-1 α генов, включая эритропоэтин, VEGF, глюкозный транспортер-3 (GLUT-3) и альдолазу А [54]. В свою очередь повышение экспрессии VEGF является одним из ключевых событий в ангиогенезе и последующей гематогенной диссеминации злокачественно трансформированных клеток.

Способность лактата выступать в качестве сигнальной молекулы стала известна с момента открытия рецептора для лактата GPR81, экспрессирующегося в адипоцитах, мышечных, иммунных, нервных и опухолевых клетках [55]. Рецептор GPR81 относится к типу ассоциированных с G-белками рецепторов, подсемейству гидроксикарбоновых рецепторов (HCARs), при этом подтип HCAR1, к которому относится GPR81, считается наиболее эволюционно консервативным среди всех других подтипов рецепторов HCARs. Впервые экспрессия GPR81 в злокачественных опухолях была продемонстрирована в 2014 г. [56]. Было показано, что рецептор активируется при многих видах новообразований, несмотря на незначительную экспрессию в доброкачественных клетках тех же тканей. В этой работе исследователи обнаружили, что подавление GPR81 в клеточных линиях рака поджелудочной железы значительно снижает экспрессию переносчиков лактата MCT1 и MCT4 и их белка-шаперона CD147 [56]. Нокдаун GPR81 снижал пролиферацию клеток рака молочной железы и рост опухоли [57]. Среди всех видов опухолей GPR81 в наибольшей степени экспрессируется при раке молочной железы, в особенности положительному по рецептору эстрогена (ER) [56, 58]. В исследовании было показано, что экспрессия GPR81 в клетках MCF-7 увеличивает продукцию проангиогенного амфирегулина через PI3K/Akt/cAMP-зависимый путь [58]. Помимо рака молочной и поджелудочной желез, проонкогенная функция GPR81 также связана с развитием гепатоцеллюлярной карциномы, плоскоклеточной карциномы шейки матки и рака легкого [59]. Так, активация GPR81 связана с усиленной репарацией ДНК (за счет повышенной экспрессии генов, кодирующих ферменты репарации ДНК) и устойчивостью к химиотерапии [60]. Кроме того, GPR81 усиливает химиорезистентность к доксорубину в клетках HeLa за счет увеличения экспрессии и активности лекарственного переносчика ABCB1 [60]. При этом увеличение репарации ДНК и лекарственной устойчивости связано с активацией сигнальных путей PKC–ERK, подчиняющихся GPR81. Помимо регуляции ангиогенеза, репарации ДНК и химиорезистентности, активация GPR81 необходима и для избегания опухолевыми клетками иммунного ответа, поскольку активация рецептора повышает экспрессию связанного с мембраной PD-L1 на поверхности клеток рака легкого [59]. В частности, нижестоящая передача сигналов через Gi/o-белок приводит к транслокации TAZ/TEAD на промотор PD-L1 и последующей индукции экспрессии PD-L1 *in vitro*. Таким образом, лактат, генерируемый опухолевыми клетками и клетками их окружения, становится универсальным промотором опухолевого роста благодаря его способности вызывать аутокринные эффекты, включающие активацию GPR81, экспрессируемого на самих опухолевых клетках. Интересно, что лактат сам по себе индуцирует экспрессию GPR81 в опухолевых клетках посредством активации транскрипции с участием транскрипционного комплекса Snail/EZH2/STAT3 [61]. С другой стороны, лактат является паракринным регулятором, связываясь с рецепторами на клетках опухолевого микроокружения. Так, было обнаружено что GPR81 экспрессируется в иммунных клетках, инфильтрирующих опухоль, или в жировых клетках, составляющих значительную массу молочной железы, и вовлеченных таким образом в создание опухолевого микроокружения при раке молочной железы. Поскольку жировая ткань выполняет важную эндокринную функцию, активация GPR81, в том числе за счет лактата опухолевого

происхождения, может приводить к высвобождению большого числа цитокинов и других регуляторных факторов, влияющих на ангиогенез, васкуляризацию и опухолевый рост [62]. Однако точные механизмы и эффекты связывания лактата со своими рецепторами еще предстоит выяснить.

НЕКОТОРЫЕ ПОЗИТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ, КОТОРЫЕ ОБЕСПЕЧЕНЫ ГИПЕРПРОДУКЦИЕЙ ЛАКТАТА

В настоящее время вполне очевидно, что лактат имеет как негативные, так и позитивные эффекты в организме. Так, следствиями накопления лактата являются: (1) стабилизация HIF-1 α , (2) индукция экспрессии генов, кодирующих VEGF и TGF- β , (3) индукция экспрессии генов, кодирующих MMP, (4) усиление подвижности эндотелиоцитов, (5) улучшение васкуляризации тканей, (6) усиление синтеза и посттрансляционной модификации коллагена, а также его накопление, (7) повышение клеточной пролиферации, (8) индукция транскрипции генов протеогликанов, CD44, кавеолина-1 и (9) повышение продукции супероксид анион-радикала [63]. Все установленные эффекты, которые оказывает лактат, имеют как позитивное, так и негативное влияние на организм. Например, известна негативная роль лактата в неоангиогенезе и метастазировании различных опухолей [64], тогда как в норме лактат также обеспечивает ангиогенез и нормальный церебральный кровоток [65]. При этом установлено, что лактат выполняет нейропротекторную функцию и препятствует развитию нейродегенеративных заболеваний [65]. Так, установлено, что в клетках церебральных сосудов (периваскулярные пияльные и перицитоподобные клетки) сверхэкспрессированы рецепторы лактата GPR81. Активация GPR81 усиливает экспрессию VEGF-A в клетках головного мозга и, как следствие, церебральный ангиогенез [65]. GPR81 имеют идеальную локализацию в клетках, формирующих гематоэнцефалический барьер, что позволяет обнаруживать колебания лактата в интерстициальной жидкости мозга при изменении его метаболического состояния, а также детектировать увеличение концентрации циркулирующего лактата во время физических упражнений. При этом GPR81 может реагировать на лактат в пределах полного диапазона концентраций, зарегистрированных *in vivo* (0.5–30 мМ в крови и внеклеточной жидкости головного мозга) [65].

Процессы окисления лактата, вместе с гликолизом, обеспечивают поддержание окислительно-восстановительного потенциала в цитозоле и митохондриях, а это является очень важной гомеостатической константой [66]. Наряду с глицерол-3-фосфатным и малат-аспартатным челноками, лактатный челнок является внутриклеточной челночной системой, которая необходима для транспорта водорода от цитоплазматического НАДН·Н⁺ в митохондрии [66]. Благодаря “межклеточным лактатным челнокам” осуществляется кооперация клеток. “Межклеточные лактатные челноки” используют клетки с высокими энергетическими запросами (пролиферирующие, опухолевые, нейроны, сперматозоиды, особая субпопуляция кардиомиоцитов), дабы не “отвлекаться” на энергетически низкоэффективное окисление глюкозы до пирувата. За счет использования в качестве энергетического “сырья” лактата, который им любезно предоставляется окружающими стромальными или другими менее энергопотребляющими клетками, создается энергетическая кооперация между соседствующими клетками [66].

Ряд исследований посвящен изучению роли лактата в развитии воспаления. Показано, что экспрессия GPR81 в адипоцитах и эндотелиальных клетках снижается в условиях воспаления. При этом экспрессия GPR81 в иммунных клетках связана с защитой от воспаления и подавлением реакций врожденного иммунитета [67, 68]. Интересно, что активация GPR81 в миометрии во время беременности снижает его

воспаление, индуцированное липополисахаридом, а значит и риск преждевременных родов, и детскую смертность [69].

Лактат регулирует экспрессию генов, ответственных за процессы заживления ран [70]. Показано, что заживающая рана содержит высокие уровни лактата (10–15 мМ), что способствует усиленной продукции VEGF в эндотелиальных клетках и клеточной миграции [70].

Экзогенный лактат снижает пул окисленного НАД⁺ – субстрата для синтеза полиАДФ-рибозы. Так, в исследовании [71] иммунофлуоресцентным методом было определено образование полиАДФ-рибозы в изолированных фибробластах кожи новорожденных после инкубации с 15 мМ L-лактата (для сравнения использовали D-лактат). Показано, что экзогенный L-лактат значительно уменьшал содержание полиАДФ-рибозы в фибробластах, при этом значительно снижал соотношение НАД⁺/НАДН·Н⁺. Такого эффекта не было ни при использовании 100 мМ 3-аминобензамида – ингибитора поли(АДФ-рибозо)-полимеразы-1 (ПАРП-1), ни у D-лактата [71]. АДФ-рибоза является ингибитором пролилгидроксилазы коллагена; НАД⁺ является источником (субстратом) для АДФ-рибозы и соответственно подавляет синтез и созревание коллагена [63].

Установлено, что лейкоциты, имеющие мало митохондрий, в период своей активности (при раневом процессе) обеспечивают себя энергией преимущественно за счет гликолиза, производя при этом большое количество лактата вне зависимости от обеспеченности кислородом [63]. Более того, высокие концентрации лактата повышают иммунный противоопухолевый надзор. Так, лактат активирует ключевой фермент катаболизма аденозина – аденозиндезаминазу, и таким образом препятствует аденозинергической иммуносупрессии в опухолевом микроокружении, которая обеспечена высокой концентрацией аденозина [72]. Максимальное стимулирующее влияние лактата натрия на аденозиндезаминазу было установлено для концентрации лактата 15 мМ [73]. При опухолевом росте наблюдается аденозинергическая иммуносупрессия или “парадокс Хелстрема”. Показано, что гипоксия приводит к стабилизации HIF-1 α , а данный фактор, в свою очередь, модулирует синтез ферментов метаболизма аденозина: увеличивает экспрессию 5-нуклеотидазы и подавляет образование аденозинкиназы. Таким образом, HIF-1 α регулирует концентрацию внутриклеточного и соответственно внеклеточного аденозина [74]. При опухолевом росте высокие концентрации внеклеточного аденозина приводят к нарушению функциональной активности лимфоцитов. Известно, что и опухолевые, и T-регуляторные клетки продуцируют аденозин во внеклеточную среду, где последний связывается с A2A-рецепторами противоопухолевых клеток (T-киллеров), что приводит к увеличению в них цАМФ и снижению синтеза и секреции INF- γ [75]. Данные метаболические изменения приводят к нарушению иммунного ответа и опухолевой прогрессии. Особенности метаболизма опухолевых клеток (чрезмерная экспрессия ферментов гликолиза, мембранных переносчиков глюкозы, активация путей синтеза лактата из глутамина и аланина), а также недостаточная микроциркуляция приводят к накоплению в опухолевой ткани лактата в высоких концентрациях [72].

Повышенный уровень лактата обеспечивает энергетическую защиту мозга при гипоксии. Так, показано, что при гипергликемии существенно повышается гликолиз [76]. Авторы заключают, что рост уровня внутриклеточного лактата обладает нейротропными свойствами [77]. Кроме того, установлено, что астроциты гиперпродуцируют лактат как топливо для нейронов и при снижении уровня глюкозы нейроны используют лактат как топливную молекулу, не допуская нарушения синаптической передачи [78].

Все описанные обвинения молочной кислоте в развитии мышечной усталости основываются на наличии корреляционной связи между внутримышечной концентрацией этих ионов и снижением силы сокращений у лягушки, грызунов и человека. Кроме того, моделирование ацидоза приводит к симулированию мышечной усталости. Однако есть работы, показывающие защитные эффекты лактата и лактат-ацидоза на подавленную натрием сократительную способность изолированных мышц [79]. Прием лактата натрия внутрь способствует удлинению времени наступления утомления у спортсменов-спринтеров. На изолированных мышцах показано, что лактат-ацидоз имеет лишь слабый повреждающий эффект или, напротив, может улучшать производительность мышц при высокоинтенсивных нагрузках. Высказана гипотеза, что выраженный ацидоз у человека может снижать мышечную производительность путем подавления влияний со стороны центральной нервной системы [80].

Считалось, что при напряженной физической активности в мышцах (1) накапливается молочная кислота (приводит к снижению pH) и (2) калий выходит из миоцитов. Оба этих явления приводят к развитию мышечной усталости. На изолированной мышце крысы показано, что наличие в среде 11 мМ K^+ на 75% снижает силу сокращения, а добавки в инкубат 20 мМ молочной кислоты почти полностью восстанавливают сократительную способность. Восстановление сократимости сочеталось с восстановлением мышечной возбудимости, но не изменяло мембранный потенциал или обмен (транспорт) кальция. Авторы заключают, что ацидоз не только не приводит к усталости, но и наоборот, может способствовать восстановлению мышечной сократимости [81]. Результаты о защитном действии лактата на мышечную сократимость подтвердили и другие исследователи [81]. В экспериментах на изолированных покоящихся кардиомиоцитах крысы было обнаружено, что увеличение концентрации внеклеточного K^+ с 4 до 10 мМ подавляет силу сокращения на 20–25%. Добавление в инкубационную среду молочной кислоты (20 мМ) или лактата натрия (20 мМ) или же смеси кислоты (8 мМ) и ее натриевой соли (12 мМ) на 80% восстанавливало силу сокращения предварительно депрессированных солями калия (10 мМ) кардиомиоцитов. В этой работе также было доказано, что добавки лактата натрия усиливают вход катионов калия внутрь кардиомиоцитов. В отличие от описанных выше эффектов [81] авторы этого исследования не наблюдали подобного эффекта при соответствующем подкислении среды растворами соляной кислоты, то есть восстановление мышечной сократимости выглядит специфическим именно для ионов лактата. Примечательным и ожидающим особого объяснения является другое отличие результатов данной работы от [81] – не обнаружено указанных протективных эффектов молочной кислоты и ее солей на миоциты при условии их электростимуляции. Особенно выраженные защитные эффекты на возбудимость и сократимость изолированных мышц, предварительно депрессированных избытком внеклеточного K^+ , отмечаются при сочетанном добавлении в инкубационную среду и молочной кислоты (20 мМ) и адреналина (10 мМ) [82].

В одном из недавних обзоров авторы изложили позитивные эффекты применения лактата в коррекции некоторых патологических состояний [77]. Было показано, что лактат натрия можно безопасно вводить людям с индуцированной инсулином гипогликемией, черепно-мозговой травмой, болезнью Альцгеймера или сердечной недостаточностью [77]. Нами также было показано, что применение инфузий лактата натрия у пациентов с неспецифическим язвенным колитом и раком кишечника значительно улучшает течение этих заболеваний, что также коррелирует с увеличением содержания АТФ в эритроцитах данных больных [83]. Очевидно, что эк-

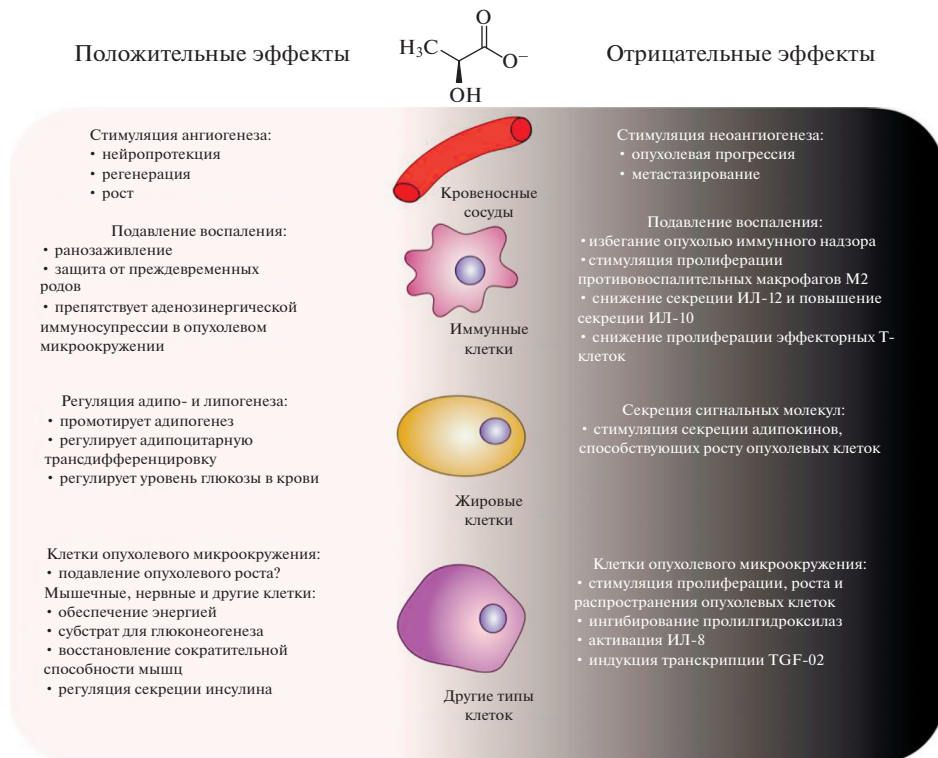


Рис. 1. На светлом фоне представлены некоторые положительные эффекты лактата: стимуляция ангиогенеза, подавление воспаления, регуляция адипо- и липогенеза; на темном фоне – некоторые отрицательные эффекты: стимуляция неоангиогенеза и метастазирование, подавление иммунного надзора и стимуляция секреции сигнальных молекул.

зогенный лактат стимулирует гликолиз в эритроцитах и, как следствие, уменьшает их дисфункцию, способствуя снижению гипоксических эффектов [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что опухолевые клетки “пятыся назад” защищают себя, в том числе путем репрограммирования метаболизма и увеличения продукции лактата. С другой стороны, возможно, что клетки микроокружения опухоли изменяют свой метаболизм в сторону интенсификации гликолиза и при определенных концентрациях лактата (до 15 мМ) активируют иммунный надзор и уничтожают опухолевые клетки за счет повышения катаболизма аденозина. Кроме того, известная системная интенсификация гликолиза (в клетках крови) может быть не только проявлением влияния опухоли на организм, но и первичным звеном состояния гиперметаболизма, которое определяет формирование соответствующих проканцерогенных ниш. Как в опухолевой, так и в нормальных тканях существует не только “прямой эффект Варбурга”, но также имеется и “обратный эффект Варбурга”. Данные эффекты являются проявлением “метаболической кооперации” клеток-продуцентов и клеток-реципиентов лактата. Например, такие клеточные кооперации образуют нейроны и астроциты или белые и красные мышечные волокна. Лактат является топливной молекулой, при этом необходимо отметить, что GLUT экспрессированы во

всех клетках, тогда как МСТ, которые позволяют получить лактат от клеток-доноров или системный лактат, имеются не у всех клеток, а лишь у лактатных клеток-реципиентов. Таким образом, лактат участвует в метаболических кооперациях клеток с разной скоростью метаболизма и содержанием гликогена, что очень важно при депривации глюкозы. Лактат принимает участие как в снижении иммунного надзора, так и в стимуляции противоопухолевого иммунитета. Видимо, действие лактата очень зависит от его концентрации, что подтверждают и наши исследования, показывающие дозозависимость влияния лактата на активность аденозиндезаминазы и миграционную активность лейкоцитов [72]. Также установлено, что лактат принимает участие в ангиогенезе и в неоангиогенезе. Позитивным эффектом при этом является предотвращение нейродегенерации и повреждения клеток нервной ткани, а негативным — это позволяет опухолевым клеткам десиминировать и метастазировать (рис. 1).

Конечно, еще предстоит ответить на многие и многие вопросы о роли лактата в организме. Однако базовая молекула эволюции многих организмов не может быть лишь зеркалом или драйвером исключительно канцерогенеза [52].

Существует множество вопросов о роли лактата и значения гликолиза, ответы на которые еще предстоит дать исследователям. Некоторые из них следующие:

1. Может ли в злокачественно трансформированных клетках осуществляться неферментативный гликолиз?

2. Если клетки микроокружения гиперпродуцируют лактат и H^+ для опухоли, это означает, что ниша создает комфортные условия для опухолевого роста или наоборот? Возможно, что организм, продуцируя лактат, адаптивно подавляет опухолевый рост?

3. Лактат участвует в метаболическом сопряжении для спасения клеток гипоксической зоны опухоли, при этом включаются те же механизмы, что и при имплантации, регенерации, воспалении, травме и гипо- или гипергликемии?

4. Лактат образуется не только из пирувата — продукта гликолитического окисления глюкозы. Еще предстоит изучить, какое количество аминокислот (глутамин, аланина и др.) и глицерола превращаются в пируват, а затем в лактат в опухолевых клетках и клетках их “комфортного” микроокружения.

5. Гиперактивация (а возможно и гиперэкспрессия) гликолитических ферментов происходит системно во всем организме, в том числе в клетках крови. В связи с чем сывороточный лактат, уровень которого резко повышается при опухолевом росте имеет различное происхождение. Зачем же всем клеткам включать гликолитический “переключатель”? Системная гиперпродукция лактата настраивает работу иммунокомпетентных клеток или наоборот?

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа профинансирована за счет госбюджета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

О.П.Ш. — написание разделов статьи; П.В.Ш. — идея статьи и написание разделов статьи; А.А.З. — написание разделов статьи и подготовка рисунка; А.В.Ш. — научное консультирование и коррекция текста; А.Д.К. — идея статьи, научное консультирование и финальная правка статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Brooks GA* (2020) Lactate as a fulcrum of metabolism. *Redox Biol* 35: 101454. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101454>
2. *Rawat D, Chhonker SK, Naik RA, Mehrotra A, Trigun SK, Koiri RK* (2019) Lactate as a signaling molecule: Journey from dead end product of glycolysis to tumor survival. *Front Biosci –Landmark* 24: 366–381. <https://doi.org/10.2741/4723>
3. *Lewis BC, Prescott JE, Campbell SE, Shim H, Orlowski RZ, Dang CV* (2000) Tumor induction by the c-Myc target genes *rc1* and lactate dehydrogenase A. *Cancer Res* 60: (21): 6178–6183.
4. *Ralser M* (2018) An appeal to magic? The discovery of a non-enzymatic metabolism and its role in the origins of life. *Biochem J* 475(16): 2577–2592. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160866>
5. *Alfarouk KO, Muddathir AK, Shayoub MEA* (2011) Tumor acidity as evolutionary spite. *Cancers (Basel)* 3(1): 408–414.
6. *Hollander N, Urszula Zakrzewska M, Hyun Kang T, Daniels-Wells TR, Penichet ML, Sum Leoh L, Sdn Bhd R, Jaya S, Candalaria P* (2021) Antibodies Targeting the Transferrin Receptor 1 (TfR1) as Direct Anti-cancer Agents. *Front Immunol* 12: 607692. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.607692>
7. *Carvalho S, Gueiral N, Nogueira E, Henrique R, Oliveira L, Tuchin V* (2017) Glucose diffusion in colorectal mucosa—a comparative study between normal and cancer tissues. *J Biomed Opt* 22(9): 91506. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.22.9.091506>
8. *Yaman M, Kaya G, Simsek M* (2007) Comparison of trace element concentrations in cancerous and noncancerous human endometrial and ovary tissues. *Int J Gynecol Cancer* 17(1): 220–228. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00742.x>
9. *Dimri M, Varacallo M* (2022) Biochemistry, Aerobic Glycolysis. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publ.
10. *Wu Z, Wu J, Zhao Q, Fu S, Jin J* (2020) Emerging roles of aerobic glycolysis in breast cancer. *Clin Transl Oncol* 22(5): 631–646. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02187-8>
11. *Nowak N, Kulma A, Gutowicz J* (2018) Up-regulation of key glycolysis proteins in cancer development. *Open Life Sci* 13: 569–581. <https://doi.org/10.1515/biol-2018-0068>
12. *Majewski N, Nogueira V, Bhaskar P, Coy PE, Skeen JE, Gottlob K, Chandel NS, Thompson CB, Robey RB, Hay N* (2004) Hexokinase-mitochondria interaction mediated by Akt is required to inhibit apoptosis in the presence or absence of Bax and Bak. *Mol Cell* 16(5): 819–830. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.11.014>
13. *Cieśla M, Mierzejewska J, Adamczyk M, Farrants AKÖ, Boguta M* (2014) Fructose bisphosphate aldolase is involved in the control of RNA polymerase III-directed transcription. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1843(6): 1103–1110. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.02.007>
14. *Li M, Zhang CS, Zong Y, Feng JW, Ma T, Hu M, Lin Z, Li X, Xie C, Wu Y, Jiang D, Li Y, Zhang C, Tian X, Wang W, Yang Y, Chen J, Cui J, Wu YQ, Chen X, Liu QF, Wu J, Lin SY, Ye Z, Liu Y, Piao HL, Yu L, Zhou Z, Xie XS, Hardie DG, Lin SC* (2019) Transient Receptor Potential V Channels Are Essential for Glucose Sensing by Aldolase and AMPK. *Cell Metab* 30(3): 508–524. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.05.018>
15. *Caspi M, Perry G, Skalka N, Meisel S, Firsow A, Amit M, Rosin-Arbesfeld R* (2014) Aldolase positively regulates of the canonical Wnt signaling pathway. *Mol Cancer* 13:164. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-164>
16. *Luisi PL* (2012) An open question on the origin of life: the first forms of metabolism. *Chem Biodivers* 9(11): 2635–2647. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201200281>
17. *Shatova OP, Borzenko BG, Zinkovich II, Sedakov IE* (2009) Lactate dehydrogenase, adenosine deaminase and thymidine phosphorylase activity of blood and tissues in breast cancer. *Ukrain biokhim zhurn* 81(4): 88–93.
18. *Huberts DHEW, van der Klei IJ* (2010) Moonlighting proteins: An intriguing mode of multitasking. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 1803(4): 520–525. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2010.01.022>
19. *Shegay PV, Zabolotneva AA, Shatova OP, Shestopalov AV, Kaprin AD* (2022) Evolutionary View on Lactate-Dependent Mechanisms of Maintaining Cancer Cell Stemness and Reprimitivization. *Cancers (Basel)* 14: 4552. <https://doi.org/10.3390/cancers14194552>

20. *Vaupel P, Schmidberger H, Mayer A* (2019) The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression. *Int J Radiat Biol* 95(7): 912–919. <https://doi.org/10.1080/09553002.2019.1589653>
21. *Warburg O* (1956) Injuring of Respiration the Origin of Cancer Cells. *Science* (1979) 123(3191): 309–414. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>
22. *Porporato PE, Pouyssegur J, Rumjanek FD, Baltazar F, Afonso J, Costa M, Granja S* (2020) Lactate Beyond a Waste Metabolite: Metabolic Affairs and Signaling in Malignancy. *Front Oncol* 10: 231. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00231>
23. *Jacobo-Herrera NJ, Nacional I, Médicas C, Zubirán NS, Lisanti MP, Lang L, Manzo-Merino J, de La Cruz-López KG, Castro-Muñoz LJ, Reyes-Hernández DO, García-Carrancá A* (2019) Lactate in the Regulation of Tumor Microenvironment and Therapeutic Approaches. *Front Oncol* 9: 1143. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01143>
24. *Brooks GA, Arevalo JA, Osmond AD, Leija RG, Curl CC, Tovar AP* (2022) Lactate in contemporary biology: a phoenix risen. *J Physiol* 600(5): 1229–1251. <https://doi.org/10.1113/JP280955>
25. *Libre A, Grudzinska FS, O'Shea MK, Duffy D, Thickett DR, Mauro C, Scott A* (2021) Lactate crosstalk in host-pathogen interactions. *Biochem J* 478(17): 3157–3178. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210263>
26. *Coventry BJ, Henneberg M* (2021) The Immune System and Responses to Cancer: Coordinated Evolution. *F1000Res* 4: 552. <https://doi.org/10.12688/f1000research.6718.3>
27. *Szekeress-Bartho J, Laszlo Kovacs G, Gabor Than N, Liao A-H, Ma L-N, Huang X-B, Muyayalo KP, Mor G* (2020) Lactic Acid: A Novel Signaling Molecule in Early Pregnancy? *Front Immunol* 11: 279. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00279>
28. *Wang JX, Choi SYC, Niu X, Kang N, Xue H, Killam J, Wang Y* Lactic Acid and an Acidic Tumor Microenvironment suppress Anticancer Immunity. *Mol Sci* 21(21): 8363. <https://doi.org/10.3390/ijms21218363>
29. *Wu H, Ding Z, Hu D, Sun F, Dai C, Xie J, Hu X* (2012) Central role of lactic acidosis in cancer cell resistance to glucose deprivation-induced cell death. *J Pathol* 227(2): 189–199. <https://doi.org/10.1002/path.3978>
30. *Faubert B, Li KY, Cai L, Hensley CT, Kim J, Zacharias LG, Yang C, Do QN, Doucette S, Burguete D, Li H, Huet G, Yuan Q, Wigal T, Butt Y, Ni M, Torrealba J, Oliver D, Lenkinski RE, Malloy CR, Wachsmann JW, Young JD, Kernstine K, DeBerardinis RJ* (2017) Lactate Metabolism in Human Lung Tumors. *Cell* 171(2): 358–371. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.019>
31. *Fan TWM, Lane AN, Higashi RM, Farag MA, Gao H, Bousamra M, Miller DM* (2009) Altered regulation of metabolic pathways in human lung cancer discerned by ¹³C stable isotope-resolved metabolomics (SIRM). *Mol Cancer* 8: 41. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-8-41>
32. *Bok R, Lee J, Sriram R, Keshari K, Sukumar S, Daneshmandi S, Korenchan DE, Flavell RR, Vigneron DB, Kurhanewicz J, Seth P* (2019) The role of lactate metabolism in prostate cancer progression and metastases revealed by dual-agent hyperpolarized ¹³C MRSI. *Cancers (Basel)* 11(2): 257. <https://doi.org/10.3390/cancers11020257>
33. *DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, Nissim I, Yudkoff M, Wehrli S, Thompson CB* (2007) Beyond aerobic glycolysis: Transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(49): 19345–19350. <https://doi.org/10.1073/pnas.0709747104>
34. *Pérez-Escuredo J, Dadhich RK, Dhup S, Cacace A, van Héé VF, de Saedeleer CJ, Sboarina M, Rodríguez F, Fontenille MJ, Brisson L, Porporato PE, Sonveaux P* (2016) Lactate promotes glutamine uptake and metabolism in oxidative cancer cells. *Cell Cycle* 15(1):72–83. <https://doi.org/10.1080/15384101.2015.1120930>
35. *Bonuccelli G, Tsirigos A, Whitaker-Menezes D, Pavlides S, Pestell RG, Chiavarina B, Frank PG, Flomenberg N, Howell A, Martinez-Outschoorn UE, Sotgia F, Lisanti MP* (2010) Ketones and lactate “fuel” tumor growth and metastasis. *Cell Cycle* 9(17): 3506–3514. <https://doi.org/10.4161/cc.9.17.12731>
36. *Shan T, Chen S, Chen X, Lin WR, Li W, Ma J, Wu T, Cui X, Ji H, Li Y, Kang Y* (2017) *Oncol Rep* 37(4): 1971–1979. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5479>
37. *Kimmelman AC, White E* (2017) Autophagy and Tumor Metabolism. *Cell Metab* 25(5): 1037–1043. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.04.004>

38. Jiang Y, Han Q, Zhao H, Zhang J (2021) Promotion of epithelial-mesenchymal transformation by hepatocellular carcinoma-educated macrophages through Wnt2b/ β -catenin/c-Myc signaling and reprogramming glycolysis. *J Exp Clin Cancer Res* 40(1): 13. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01808-3>
39. Brown TP, Ganapathy V (2020) Lactate/GPR81 signaling and proton motive force in cancer: Role in angiogenesis, immune escape, nutrition, and Warburg phenomenon. *Pharmacol Ther* 206: 107451. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107451>
40. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, Gottfried E, Schwarz S, Rothe G, Hoves S, Renner K, Timischl B, Mackensen A, Kunz-Schughart L, Andreesen R, Krause SW, Kreutz M (2007) Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood* 109(9): 3812–3819. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-035972>
41. Husain Z, Huang Y, Seth P, Sukhatme VP (2013) Tumor-Derived Lactate Modifies Antitumor Immune Response: Effect on Myeloid-Derived Suppressor Cells and NK Cells. *J Immunol* 191(3): 1486–1495. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202702>
42. Luo Y, Li L, Chen X, Gou H, Yan K, Xu Y (2022) Effects of lactate in immunosuppression and inflammation: Progress and prospects. *Int Rev Immunol* 41(1): 19–29. <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1974856>
43. Ivashkiv LB (2020) The hypoxia-lactate axis tempers inflammation. *Nat Rev Immunol* 20(2): 85–86. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0259-8>
44. Colegio OR, Chu NQ, Szabo AL, Chu T, Rhebergen AM, Jairam V, Cyrus N, Brokowski CE, Eisenbarth SC, Phillips GM, Cline GW, Phillips AJ, Medzhitov R (2014) Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid. *Nature* 513 (7519): 559–563. <https://doi.org/10.1038/nature13490>
45. Sonveaux P, Copetti T, de Saedeleer CJ, Végran F, Verrax J, Kennedy KM, Moon EJ, Dhup S, Danhier P, Frérart F, Gallez B, Ribeiro A, Michiels C, Dewhirst MW, Feron O (2012) Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. *PLoS One* 7(3): e33418. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033418>
46. Manoharan I, Prasad PD, Thangaraju M, Manicassamy S (2021) Lactate-Dependent Regulation of Immune Responses by Dendritic Cells and Macrophages. *Front Immunol* 12: 691134. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.691134>
47. Watson MLJ, Vignali PDA, Mullett SJ, Overacre-Delgoffe AE, Peralta RM, Grebinoski S, Menk A v., Rittenhouse NL, DePeaux K, Whetstone RD, Vignali DAA, Hand TW, Poholek AC, Morrison BM, Rothstein JD, Wendell SG, Delgoffe GM (2021) Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid. *Nature* 591(7851): 645–651. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03045-2>
48. Feng J, Yang H, Zhang Y, Wei H, Zhu Z, Zhu B, Yang M, Cao W, Wang L, Wu Z (2017) Tumor cell-derived lactate induces TAZ-dependent upregulation of PD-L1 through GPR81 in human lung cancer cells. *Oncogene* 36(42): 5829–5839. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.188>
49. Nagao A, Kobayashi M, Koyasu S, Chow CCT, Harada H (2019) HIF-1-dependent reprogramming of glucose metabolic pathway of cancer cells and its therapeutic significance. *Int J Mol Sci* 20(2): 238. <https://doi.org/10.3390/ijms20020238>
50. Baumann F, Leukel P, Doerfelt A, Beier CP, Dettmer K, Oefner PJ, Kastenberger M, Kreutz M, Nickl-Jockschat T, Bogdahn U, Bosserhoff AK, Hau P (2009) Neurooncology Lactate promotes glioma migration by TGF- β 2-dependent regulation of matrix metalloproteinase-2. *Neuro Oncology* 11: 368–380. <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-106>
51. Morrissey SM, Zhang F, Ding C, Montoya-Durango DE, Hu X, Yang C, Wang Z, Yuan F, Fox M, Zhang H ge, Guo H, Tieri D, Kong M, Watson CT, Mitchell RA, Zhang X, McMasters KM, Huang J, Yan J (2021) Tumor-derived exosomes drive immunosuppressive macrophages in a pre-metastatic niche through glycolytic dominant metabolic reprogramming. *Cell Metab* 33(10): 2040–2058. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.09.002>
52. Walenta S, Mueller-Klieser WF (2004) Lactate: Mirror and motor of tumor malignancy. *Semin Radiat Oncol* 14(3): 267–274. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2004.04.004>
53. Nadege B, Patrice L, Rodrigue R (2009) Mitochondria: From bioenergetics to the metabolic regulation of carcinogenesis. *Front Biosci* 14(11): 4015–4034. <https://doi.org/10.2741/3509>

54. Lu H, Forbes RA, Verma A (2002) Hypoxia-inducible factor 1 activation by aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis. *J Biol Chem* 277(26): 23111–23115. <https://doi.org/10.1074/jbc.M202487200>
55. Ge H, Weiszmann J, Reagan JD, Gupte J, Baribault H, Gyuris T, Chen JL, Tian H, Li Y (2008) Elucidation of signaling and functional activities of an orphan GPCR, GPR81. *J Lipid Res* 49(4): 797–803. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700513-JLR200>
56. Roland CL, Arumugam T, Deng D, Liu SH, Philip B, Gomez S, Burns WR, Ramachandran V, Wang H, Cruz-Monserrate Z, Logsdon CD Tumor and Stem Cell Biology Cell Surface Lactate Receptor GPR81 Is Crucial for Cancer Cell Survival. *Cancer Res* 74(18): 5301–5310. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0319>
57. Ishihara S, Hata K, Hirose K, Okui T, Toyosawa S, Uzawa N, Nishimura R, Yoneda T (2022) The lactate sensor GPR81 regulates glycolysis and tumor growth of breast cancer. *Scient Rep* 12: 6261. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10143-w>
58. Lee YJ, Shin KJ, Park SA, Park KS, Park S, Heo K, Seo YK, Noh DY, Ryu SH, Suh PG (2016) Supplementary Materials 2016 G-protein-coupled receptor 81 promotes a malignant phenotype in breast cancer through angiogenic factor secretion. *Oncotarget* 7(43):70898–70911. <https://doi.org/10.18632/oncotarget>
59. Feng J, Yang H, Zhang Y, Wei H, Zhu Z, Zhu B, Yang M, Cao W, Wang L, Wu Z (2017) Tumor cell-derived lactate induces TAZ-dependent upregulation of PD-L1 through GPR81 in human lung cancer cells. *Oncogene* 36: 5829–5839. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.188>
60. Wagner W, Kania KD, Ciszewski WM (2017) Stimulation of lactate receptor (HCAR1) affects cellular DNA repair capacity. *DNA Repair (Amst)* 52: 49–58. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.02.007>
61. Xie Q, Zhu Z, He Y, Zhang Z, Zhang Y, Wang Y, Luo J, Peng T, Cheng F, Gao J, Cao Y, Wei H, Wu Z (2020) A lactate-induced Snail/STAT3 pathway drives GPR81 expression in lung cancer cells. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 1866(1): 165576. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.165576>
62. Cai TQ, Ren N, Jin L, Cheng K, Kash S, Chen R, Wright SD, Taggart AK, Waters MG (2008) Role of GPR81 in lactate-mediated reduction of adipose lipolysis. *Biochem Biophys Res Commun* 377(3): 987–991. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.10.088>
63. Hunt TK, Aslam RS, Beckert S, Wagner S, Ghani QP, Hussain MZ, Roy S, Sen CK (2007) Aerobically derived lactate stimulates revascularization and tissue repair via redox mechanisms. *Antioxid Redox Signal* 9(8): 1115–1124. <https://doi.org/10.1089/ars.2007.1674>
64. San-Millán I, Brooks GA (2017) Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect. *Carcinogenesis* 38: 119–133. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw127>
65. Morland C, Andersson KA, Haugen ØP, Hadzic A, Kleppa L, Gille A, Rinholm JE, Palibrk V, Diget EH, Kennedy LH, Stølen T, Hennesstad E, Moldestad O, Cai Y, Puchades M, Offermanns S, Vervaeke K, Bjørås M, Wisløff U, Storm-Mathisen J, Bergersen LH (2017) Exercise induces cerebral VEGF and angiogenesis via the lactate receptor HCAR1. *Nat Commun* 8: 15557. <https://doi.org/10.1038/ncomms15557>
66. Brooks GA (2002) Lactate shuttles in nature. *Biochem Soc Trans* 30(2): 258–264. <https://doi.org/10.1042/bst0300258>
67. Ranganathan P, Shanmugam A, Swafford D, Suryawanshi A, Bhattacharjee P, Hussein MS, Koni PA, Prasad PD, Kurago ZB, Thangaraju M, Ganapathy V, Manicassamy S (2018) GPR81, a Cell-Surface Receptor for Lactate, Regulates Intestinal Homeostasis and Protects Mice from Experimental Colitis. *J Immunol* 200(5): 1781–1789. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700604>
68. Boitsova EB, Morgun AV, Osipova ED, Pozhilenkova EA, Martinova GP, Frolova OV, Olovannikova RY, Tohidpour A, Gorina YV, Panina YA, Salmina AB (2018) The inhibitory effect of LPS on the expression of GPR81 lactate receptor in blood-brain barrier model in vitro. *J Neuroinflammation* 15(1): 196. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1233-2>
69. Madaan A, Nadeau-Vallée M, Rivera JC, Obari D, Hou X, Sierra EM, Girard S, Olson DM, Chemtob S (2017) Lactate produced during labor modulates uterine inflammation via GPR81 (HCA1). *Am J Obstet Gynecol* 216(1): 60.e1–60.e17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.072>
70. Beckert S, Farrahi F, Aslam RS, Scheuenstuhl H, Königsrainer A, Hussain MZ, Hunt TK (2006) Lactate stimulates endothelial cell migration. *Wound Repair and Regeneration* 14(3): 321–324. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2006.00127.x>

71. Wagner S, Hussain MZ, Beckert S, Ghani QP, Weinreich J, Hunt TK, Becker HD, Königsrainer A (2007) Lactate down-regulates cellular poly(ADP-ribose) formation in cultured human skin fibroblasts. *Eur J Clin Invest* 37(2): 134–139.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01760.x>
72. Shatova O, Khomutov E, Zynkovich I, Skorobogatova Z, Bogaturova O (2009) Does lactate have an impact on enzyme activity? *Eur J Cancer Suppl* 7 (2): 100.
[https://doi.org/10.1016/s1359-6349\(09\)70339-8](https://doi.org/10.1016/s1359-6349(09)70339-8)
73. Shatova OP, Butenko EV, Khomutov EV, Kaplun DS, Sedakov IE, Zinkovych II (2016) Metformin impact on purine metabolism in breast cancer. *Biomed Khimiya* 62(3): 302–305.
<https://doi.org/10.18097/PBMC20166203302>
74. Lee JW, Ko J, Ju C, Eltzschig HK (2019) Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets. *Exp Mol Med* 5(6): 1–13.
<https://doi.org/10.1038/s12276-019-0235-1>
75. Hellstrom KE, Hellstrom I (2019) From the Hellstrom paradox toward cancer cure. *Progr Mol Biol and Translat Sci* 164: 1–24.
<https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2018.11.002>
76. Vannucci RC, Brucklacher RM, Vannucci SJ (1996) The Effect of Hyperglycemia on Cerebral Metabolism During Hypoxia-Ischemia in the Immature Rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 16(5): 1026–1033.
<https://doi.org/10.1097/00004647-199609000-00028>
77. van Gemert LA, Bastiaan, de Galan E, Wevers RA, Rob Ter Heine, Michèl, Willemsen A, de Galan BE, Willemsen MA (2022) Lactate infusion as therapeutical intervention: a scoping review Keywords Sodium lactate. Brain energy metabolism · Therapeutic lactate infusion. Review. *Eur J Pediatr* 181: 2227–2235.
<https://doi.org/10.1007/s00431-022-04446-3>
78. Sobieski C, Warikoo N, Shu H-J, Mennerick S (2018) Ambient but not local lactate underlies neuronal tolerance to prolonged glucose deprivation. *PLoS One* 13(4): e0195520.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195520>
79. Brooks GA (2001) Lactate doesn't necessarily cause fatigue: why are we surprised? *J Physiol* 536 (Pt 1): 1.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2001.t01-1-00001.x>
80. Cairns SP (2006) Lactic Acid and Exercise Performance Culprit or Friend? *Sports Med* 36(4): 279–291.
<https://doi.org/10.2165/00007256-200636040-00001>
81. Hallén J (1996) K⁺ balance in humans during exercise. *Acta Physiol Scand* 156(3): 279–286.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.1996.187000>
82. Vincenzo De Paoli F, Overgaard K, Pedersen TH, Nielsen OB (2007) Additive protective effects of the addition of lactic acid and adrenaline on excitability and force in isolated rat skeletal muscle depressed by elevated extracellular K⁺. *J Physiol* 581: 829–839.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.129049>
83. Polunin G, Sedakov I, Borota O, Shatova O, Borota O (2013) The Influence of Sodium Lactate on Carbohydrates Metabolism in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and Colon Cancer. *Ann Oncol* 24: iv116.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdt203.283>

Lactate: A New Look at the Role of an Evolutionarily Ancient Metabolite

O. P. Shatova^{a, d, *}, P. V. Shegay^b, A. A. Zabolotneva^a,
A. V. Shestopalov^{a, c}, and A. D. Kaprin^{b, d}

^aPirogov Russian National Research Medical University, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Moscow, Russia

^bNational Medical Research Radiology Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

^cDmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

^dRUDN University, Moscow, Russia

*e-mail: shatova.op@gmail.com

The article presents a new look at the role of lactate in the human body. It is shown that lactate has both positive and negative effects, which depend on its concentration. It was found that the concentration of lactate up to 15 mM is optimal for the implementation of the positive effects of this molecule. The positive effects of lactate include its participa-

tion in tissue regeneration, preservation of the integrity of neurons with a decrease in glucose levels, stimulation of adenosine catabolism and, as a result, a decrease in tumor immunosuppression, and provision of a stem cell phenotype. Negative effects for lactate are registered at its concentration above 15 mM. Negative effects include lactate activation of hyaluronic acid catabolism and extracellular matrix (ECM) remodeling, stimulation of tumor exosome formation, tumor cell proliferation, and suppression of the immune response. It is lactate that is the precursor for many metabolites of the tricarboxylic acid cycle (TCA) in tumors, some of which are oncometabolites. It is possible that hyperproduction of lactate by a tumor is not only a manifestation of aggression, but also an adaptive response from the cells of the tumor microenvironment, which thus regulates the functioning of target genes, causing a whole cascade of metabolic and physiological events.

Keywords: lactate, lactic acid, glycolysis, carcinogenesis, malignant tumors, evolutionary oncology