

DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-89-96



Нейросетевой анализ некоторых молекулярных параметров цервикального эпителия для диагностики рака шейки матки

Е.В. Каюкова¹, В.А. Мудров¹, Л.Ф. Шолохов²

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 672000 Чита, ул. Горького, 39А;

²ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; Россия, 664003 Иркутск, ул. Тимирязева, 16

Контакты: Елена Владимировна Каюкова elena_pochta22@mail.ru

Введение. Персонализированный подход является основой оказания современной специализированной помощи онкологическим больным. Актуальность рака шейки матки (РШМ) во всем мире по-прежнему высока, продолжается поиск надежных диагностических критериев малигнизации цервикального эпителия. Развитие омных технологий в рамках персонализированной диагностики привело к получению огромного массива результатов, анализ которых нередко сложен. Эту задачу позволяет решить нейросетевой анализ данных.

Цель исследования – создать технологию диагностики цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) и РШМ, основанную на нейросетевом анализе некоторых молекулярных параметров.

Материалы и методы. Исследование проведено среди пациенток с ЦИН III степени ($n = 15$), больных РШМ I–IV стадий ($n = 49$). Контрольную группу составили женщины-добровольцы без патологии шейки матки ($n = 15$). Изучаемые молекулярные параметры: спектр высших жирных кислот определялся в биоптатах шейки матки, белки OPN, ICAM-1 исследовались в сыворотке крови, белки иммунного цикла sCD25, sCD27 – в цервикальном эпителии. Методы исследования: газожидкостная хроматография, проточная цитометрия.

Результаты. Выявлены значимые различия по спектру высших жирных кислот, локальной величине sCD27 среди исследуемых групп. В многослойный перцептрон включены $C_{18:2\omega6}$, OPN, ICAM-1, sCD25, sCD27. Проведенный нейросетевой анализ полученных молекулярных данных позволяет с высокой точностью диагностировать как ЦИН III степени ($Se = 0,92$; $Sp = 0,87$; $AUC = 0,94$; $p < 0,001$), так и РШМ ($Se = 1,00$; $Sp = 1,00$; $AUC = 1,00$; $p < 0,001$).

Выводы. Созданная модель позволяет с высокой точностью диагностировать ЦИН III степени и РШМ. Конфигурация многослойного перцептрона позволяет подтвердить и обосновать патофизиологические взаимосвязи между изучаемыми молекулярными показателями, что расширяет представления о механизмах цервикального канцерогенеза.

Ключевые слова: рак шейки матки, высшие жирные кислоты, воспалительные белки, белки иммунного цикла, нейросети

Для цитирования: Каюкова Е. В., Мудров В. А., Шолохов Л. Ф. Нейросетевой анализ некоторых молекулярных параметров цервикального эпителия для диагностики рака шейки матки. Обзор литературы. Опухоли женской репродуктивной системы 2021;17(3):89–96. DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-89-96.

Neural network analysis of some molecular parameters of the cervical epithelium for cervical cancer diagnostics

E. V. Kayukova¹, V. A. Mudrov¹, L. F. Sholochov²

¹Chita State Medical Academy; 39A Gorkogo St., Chita 672000, Russia;

²Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; 16 Timiryazeva St., Irkutsk 664003, Russia

Contacts: Elena Vladimirovna Kayukova elena_pochta22@mail.ru

Background. A personalized approach is the basis for the specialized care for cancer patients. The relevance of cervical cancer (CC) is still high. The searches for diagnostic criteria of cervical epithelium malignancy are continuing. The application of modern technologies has led to a big number of results, the analysis of which is often difficult. The neural network data analysis allows to solve these problems.

Objective: to create a technology for diagnosing cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and CC, based on a neural network analysis of some molecular parameters.

Materials and methods. The research carried out among patients with CIN III ($n = 15$), patients with CC stages I–IV ($n = 49$). The control group consisted of female volunteers without cervical pathology ($n = 15$). Studied molecular parameters: the spectrum of fatty acids was determined in cervical biopsies, proteins OPN, ICAM-1 were studied in blood serum, proteins of the immune cycle sCD25, sCD27 – in the cervical epithelium. Research methods: gas-liquid chromatography, flow cytometry.

Results. Significant differences of fatty acids spectrum, local level sCD27 were revealed in among the studied groups. The multilayer perceptron included $C_{18:2\omega6}$, OPN, ICAM-1, sCD25, sCD27. The performed neural network analysis of the molecular data allows to diagnose CIN III (Se = 0.92; Sp = 0.87; AUC = 0.94; $p < 0.001$) and CC (Se = 1.00; Sp = 1.00; AUC = 1.00; $p < 0.001$).

Conclusion. The created model makes it possible to diagnose CIN III and CC with high accuracy. The configuration of the multilayer perceptron allows confirming the pathophysiological relationships between the studied molecular parameters, to expand the understanding of the mechanisms of cervical carcinogenesis.

Key words: cervical cancer, fatty acids, inflammatory proteins, proteins of the immune cycle, neural networks

For citation: Kayukova E.V., Mudrov V.A., Sholochov L.F. Neural network analysis of some molecular parameters of the cervical epithelium for cervical cancer diagnostics. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2021;17(3):89–96. (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2021-17-3-89-96.

Введение

Современная онкология невозможна без персонализированного подхода во всех аспектах ведения пациента: от индивидуальной программы профилактики возникновения онкологического заболевания до персональной программы лечения и реабилитации [1, 2].

Рак шейки матки (РШМ) является одной из самых частых опухолей среди женщин репродуктивного и трудоспособного возраста [3]. Известные методы цервикального скрининга и диагностики не обладают высокой точностью [4]. Так, по данным Т.В. Сушинской и соавт., точность диагностики предраковых заболеваний и РШМ на амбулаторном этапе составляет 42,2 %, при этом чаще встречается гиподиагностика опухолевого процесса [5].

Причинами этого могут быть как дефекты выполнения диагностических процедур, так и объективные сложности, связанные с особенностями морфогенеза цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН). В частности, Л.И. Короленкова сообщила о наличии у 71,8 % больных сочетания ЦИН разных степеней. У 36 % пациенток выявлено сочетание микроинвазивного РШМ и ЦИН I степени, что обусловлено опухолевой гетерогенностью на фоне генетической нестабильности клеток цервикального эпителия под действием вируса папилломы человека [6].

Таким образом, актуальны работы по комплексному изучению молекулярных критериев состояния цервикального эпителия.

Развитие омных технологий привело к получению огромного массива данных для исследователей. В таких условиях очень важно умение выделять главные молекулярные параметры, определяющие истинное биологическое состояние клетки, и на основе их анализа диагностировать опухолевое поражение, определять тактику лечения.

Эти задачи позволяет решить нейросетевой анализ данных, основанный на алгоритмах работы биологических нейронных сетей [7].

Цель исследования – создать технологию диагностики ЦИН и РШМ, основанную на нейросетевом анализе некоторых значимых молекулярных параметров.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели с согласия локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России выполнено проспективное исследование с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения. В исследование включены пациентки-добровольцы с патологией цервикального эпителия до проведения лечения, согласившиеся на участие в нем. Рандомизация на группы проводилась по результату морфологического подтвержденного состояния эпителия шейки матки (классификация IARC Всемирной организации здравоохранения, 4-е издание, 2014; градация ЦИН тяжелой степени проводилась с учетом соответствующей гистологической классификации на основании степени тяжести цервикального поражения).

Исследуемые группы: группа I – пациентки с предопухолевым поражением шейки матки с морфологически установленным диагнозом ЦИН III степени ($n = 15$); группа II – пациентки с плоскоклеточным РШМ I–IV стадий ($n = 49$).

Контрольную группу составили женщины-добровольцы без наличия патологии шейки матки, что подтверждено цитологическим исследованием по Папаниколу ($n = 15$).

Группы были сопоставимы по сопутствующей патологии и возрасту. Средний возраст пациенток составил $38 \pm 8,26$ года.

В перечень изучаемых молекулярных параметров вошли спектр высших жирных кислот (ВЖК), воспалительные белки остеоопонтин (OPN), молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), белки иммунного цикла sCD25, sCD27 с учетом их известного участия в механизмах канцерогенеза.

Исследование ВЖК производили в цервикальном эпителии методом газожидкостной хроматографии по описанной нами ранее методике на газовом хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия) с использованием плазменно-ионизационного детектора и капиллярной колонки FFAP (США).

Определение содержания воспалительных белков (OPN, ICAM-1) в сыворотке крови, а также белков иммунного цикла (sCD25, sCD27) в цервикальном эпителии проводили методом проточной цитометрии (FC500 Beckman Coulter, США) с использованием панелей Human Vascular Inflammation Panel 1 (Канада), HU Immune Checkpoint Panel 1-S/P (10-plex) w/FP (Канада).

При проведении статистического анализа авторы руководствовались едиными требованиями для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [8, 9]. Анализ нормальности распределения признаков с учетом преимущественной численности исследуемых групп, равной 50 пациенток и менее, проводили путем оценки критерия Шапиро–Уилка. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального во всех исследуемых группах, полученные данные представлены в виде медианы, I и III квартилей: Me [Q1; Q3]. Для сравнения 4 независимых групп по 1 количественному признаку использовали ранговый анализ вариаций по Краскелу–Уоллису (H). При наличии статистически значимых различий с учетом поправки Бонферрони проводили попарное сравнение с помощью критерия Манна–Уитни. Во всех случаях $p < 0,017$ считали статистически значимым. Наиболее значимые параметры включены в тестовую базу данных, которая легла в основу обучения многослойного перцептрона. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics v. 25.0 (International Business Machines Corporation, США).

Результаты

При межгрупповом сравнении содержания насыщенных ВЖК локусов цервикального рака и предрака достоверные различия выявлены по положительным балансам $C_{14:0}$ (в очаге малигнизации на 34,7 % больше ($p < 0,001$)) и метилстеариновой кислот $C_{19:0}$ (верифицировалась только в группе РШМ) и отрицательным балансам пентадекановой $C_{15:0}$, пальмитиновой $C_{16:0}$

и гептадекановой кислот $C_{17:0}$ (в зоне цервикального рака на 18,8; 9,2 и 51 % меньше ($p < 0,001$)) (табл. 1).

При анализе пула мононенасыщенных жирных кислот в очаге тяжелой дисплазии и локусе цервикального рака выявлено статистически значимое повышение пула $C_{14:1}$ и $C_{18:1}$ на 10 и 18 % соответственно ($p < 0,001$) и снижение уровней $C_{15:1}$ и $C_{17:1}$ в 3,64 раза и на 29,1 % соответственно ($p < 0,001$) в зоне малигнизации.

В локусе предрака по сравнению с очагом малигнизации доля всех полиненасыщенных жирных кислот за исключением $C_{18:3\omega6}$, $C_{18:3\omega3}$, $C_{20:3\omega6}$ и $C_{20:5\omega6}$ увеличилась ($p < 0,001$).

При изучении воспалительных белков в сыворотке крови исследуемых групп не выявлено достоверных различий по количеству OPN и ICAM-1 (табл. 2).

Количественный анализ белков иммунного цикла показал, что у больных РШМ на локальном уровне величина sCD27 была максимальной и превышала соответствующие показатели в группах контроля и предрака в 4,3 [2,8; 3,6] раза ($p = 0,01$) и в 1,5 раза ($p < 0,05$) соответственно (табл. 3).

Для определения диагностической значимости изучаемых параметров в отношении РШМ и предраковых заболеваний цервикального эпителия проведен нейросетевой анализ с включением наиболее значимых, по нашему мнению и данным источников литературы, молекулярных показателей: $C_{18:2\omega6}$, OPN, ICAM-1, sCD25, sCD27.

Технология ранней диагностики ЦИН и РШМ реализована на базе многослойного перцептрона, доля неверных предсказаний которого в процессе обучения составила 2,9 %. Исходя из значений нормализованной важности исследуемых показателей, в структуру обучаемой нейронной сети были включены 5 входных нейронов. Нейронная сеть содержала 1 скрытый слой, состоящий из 3 функциональных единиц, и 3 выходных нейрона (рис. 1).

В качестве функции активации в скрытом слое выступал гиперболический тангенс, в выходном слое – Softmax, в качестве функции ошибки – перекрестная энтропия. Исходя из значений предсказанной псевдовероятности, полученная нейросеть позволяет достаточно эффективно дифференцировать наличие как ЦИН, так и РШМ (рис. 2).

Между тем обращает на себя внимание тот факт, что полученная нейронная сеть обладает достаточной информативностью для диагностики как ЦИН ($Se = 0,92$; $Sp = 0,87$; $AUC = 0,94$; $p < 0,001$), так и РШМ ($Se = 1,00$; $Sp = 1,00$; $AUC = 1,00$; $p < 0,001$).

В процессе тестирования нейронной сети на выборке, состоящей из 15 пациенток, доля неверных предсказаний составила 26,7 % (4/15). Отсутствие функциональной зависимости между результатом диагностики и объективной действительностью может быть связано с небольшим объемом предопухолевого поражения цервикального эпителия.

Таблица 1. Уровень высших жирных кислот (%/клетка) в клетках шейки матки в зависимости от вида поражения цервикального эпителия, Me [Q1; Q3], df = 2**Table 1.** Fatty acids Spectrum (%/cell) in the cervical cells depending on the type cervical epithelium disease, Me [Q1; Q3], df = 2

Жирная кислота Index fatty acid	Контрольная группа (n = 15) Control group (n = 15)	Группа I «Предрак» (n = 15) Group I «Precancer» (n = 15)	Группа II «РШМ» (n = 49) Group II «Cervical cancer» (n = 49)	Статистическая значимость Statistical significance
C _{14:0}	2,75 [2,24; 3,09]	3,36 [3,03; 3,69]	4,22 [4,02; 4,78]	H = 29,2 p < 0,001
C _{15:0}	2,03 [1,94; 2,13]	1,97 [1,92; 2,02]	1,55 [1,54; 1,60]	H = 22,3 p < 0,001
C _{16:0}	24,47 [22,5; 26,4]	32,6 [30,98; 34,20]	29,9 [28,5; 31,7]	H = 36,1 p < 0,001
C _{17:0}	1,67 [1,59; 2,03]	2,97 [2,47; 3,47]	2,01 [1,47; 2,38]	H = 24,7 p < 0,001
C _{18:0}	9,02 [8,7; 12,01]	10,7 [7,24; 14,24]	13,8 [11,9; 14,3]	H = 5,1 p < 0,001
C _{19:0}	—	—	3,91 [3,53; 4,33]	H = 43,9 p < 0,001
C _{20:0}	2,75 [2,14; 2,96]	1,13 [1,07; 1,20]	1,63 [1,47; 1,68]	H = 27,7 p < 0,001
C _{14:1}	1,39 [1,37; 1,41]	1,17 [1,16; 1,18]	1,31 [1,22; 2,19]	H = 5,1 p = 0,077
C _{15:1}	0,80 [0,78; 0,89]	2,45 [1,95; 2,95]	0,67 [0,66; 0,68]	H = 23,3 p < 0,001
C _{16:1}	2,74 [2,29; 3,05]	4,13 [3,32; 4,94]	3,95 [3,56; 4,94]	H = 28,5 p < 0,001
C _{17:1}	2,51 [2,42; 2,60]	1,30 [1,09; 1,51]	0,57 [0,52; 0,86]	H = 39,2 p < 0,001
C _{18:1}	16,1 [13,7; 18,2]	21,3 [19,8; 22,8]	24,2 [22,9; 25,3]	H = 31,1 p < 0,001
C _{18:2ω6}	12,20 [10,34; 14,93]	9,03 [8,58; 9,48]	4,65 [3,95; 5,02]	H = 38,8 p < 0,001
C _{18:3ω6}	4,32 [3,74; 5,06]	1,27 [1,09; 1,45]	1,95 [1,54; 1,99]	H = 37,4 p < 0,001
C _{18:3ω3}	2,35 [2,09; 2,70]	0,46 [0,23; 0,69]	0,65 [0,16; 0,82]	H = 31,3 p < 0,001
C _{20:3ω6}	2,96 [2,47; 3,89]	1,35 [1,14; 1,56]	1,32 [1,85; 1,68]	H = 30,8 p < 0,001
C _{20:4ω6}	4,42 [3,68; 5,23]	1,81 [1,35; 2,27]	2,21 [1,62; 2,35]	H = 20,1 p < 0,001
C _{20:5ω3}	3,72 [3,08; 4,04]	2,32 [2,04; 2,61]	2,08 [1,76; 2,31]	H = 31,9 p < 0,001
C _{22:5ω3}	1,97 [1,67; 2,28]	0,60 [0,39; 0,82]	0,29 [0,22; 0,81]	H = 34,5 p < 0,001

Обсуждение

Молекулярная роль изучаемых параметров в цервикальном канцерогенезе была установлена нами ранее [10, 11]. В настоящем исследовании, используя нейросетевой анализ комплекса лабораторных показате-

лей, мы создали диагностическую модель по выявлению РШМ.

Выделение сывороточного уровня OPN и локального содержания C_{18:2ω6} в рамках одного слоя нейросети неслучайно. Ранее нами была установлена

Таблица 2. Уровень некоторых сосудисто-воспалительных факторов в сыворотке крови в зависимости от вида поражения цервикального эпителия, Me [Q1; Q3], нг/мл, df = 2

Table 2. Serum protein level depending on the type cervical epithelium disease, Me [Q1; Q3], ng/ml, df = 2

Белок Protein	Контрольная группа (n = 15) Control group (n = 15)	Группа I «Предрак» (n = 15) Group I "Precancer" (n = 15)	Группа II «РШМ» (n = 49) Group II "Cervical cancer" (n = 49)	Статистическая значимость Statistical significance
OPN	16,88 [12,37; 28,67]	25,69 [10,00; 43,09]	18,81 [12,225; 32,32]	H = 0,462 p = 0,794
ICAM-1	4,55 [2,75; 18,40]	5,64 [2,35; 16,96]	4,32 [2,81; 8,84]	H = 0,434 p = 0,805

Таблица 3. Локальный уровень белков иммунного цикла в цервикальной слизи в зависимости от вида поражения шейки матки, Me [Q1; Q3], пг/мл, df = 2

Table 3. Local level immune cycle protein depending on the type cervical epithelium disease, Me [Q1; Q3], pg/ml, df = 2

Белок Protein	Контрольная группа (n = 15) Control group (n = 15)	Группа I «Предрак» (n = 15) Group I "Precancer" (n = 15)	Группа II «РШМ» (n = 49) Group II "Cervical cancer" (n = 49)	Статистическая значимость Statistical significance
sCD25	2,83 [3,92; 8,33]	14,13 [5,29; 16,5]	9,58 [8,31; 10,86]	H = 5,763 p = 0,56
sCD27	8,13 [8,13; 14,17]	23,9 [15,2; 48,0]	35,09 [29,36; 40,83]	H = 14,49 p = 0,01

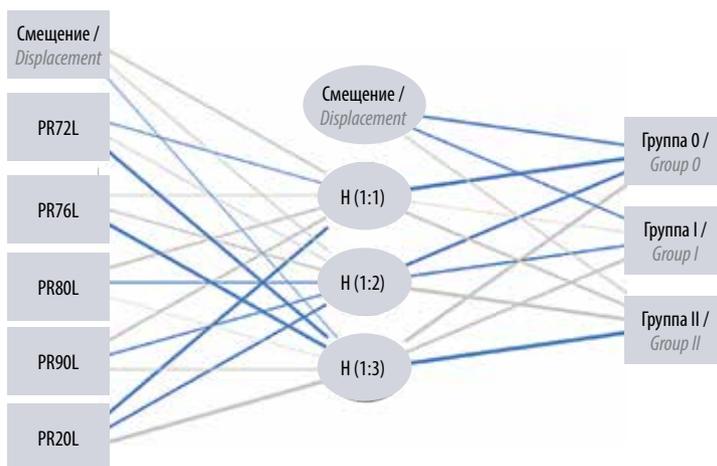


Рис. 1. Конфигурация многослойного перцептрона. PR72L – OPN; PR76L – ICAM-1; PR80L – sCD25; PR90L – sCD27; PR20L – C_{18:2ω6}

Fig. 1. Multilayer perceptron configuration. PR72L – OPN; PR76L – ICAM-1; PR80L – sCD25; PR90L – sCD27; PR20L – C_{18:2ω6}

коканцерогенная роль каждого из них в цервикальном канцерогенезе [10, 11]. В настоящее время известна общая мишень воздействия как для OPN, так и для C_{18:2ω6} – это рецептор CD36, который экспрессируется на многих клетках, в том числе гепатоцитах, макрофагах и опухолевых клетках, и относится к классу scavenger-рецепторов. Его патофизиологическая роль многогранна и заключается в активации провоспалительного фенотипа макрофагов, стимуляции синтеза провоспалительных хемокинов, активации тромбоцитов, ингибировании апоптоза [12].

Известно, что экспрессия CD36 может контролироваться активностью PPARγ под действием линолевой кислоты, а также непосредственно OPN [13, 14].

Использование двойной комбинации анти-CD36- и анти-PD-L1-препаратов на линиях меланомы привело к значимому подавлению роста опухолевых клеток в эксперименте [15].

Таким образом, патофизиологический эффект OPN и C_{18:2ω6} в цервикальном канцерогенезе определяется коканцерогенным действием.

Патофизиологическое обоснование выделения 2-го слоя нейронной сети обусловлено, вероятно,

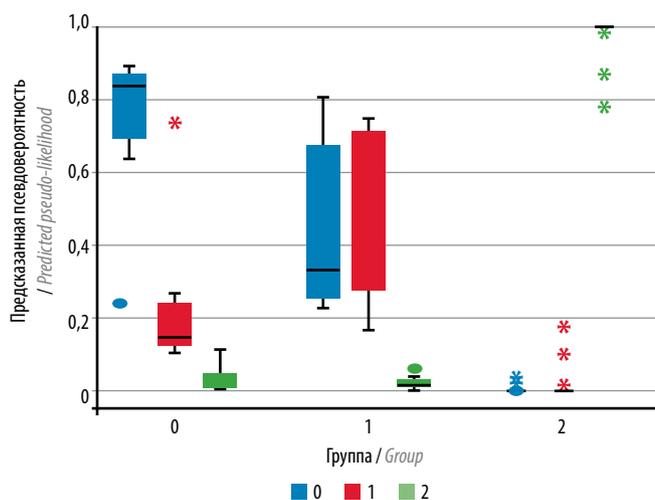


Рис. 2. Оценка предсказанной псевдовероятности конкретной патологии шейки матки, $p < 0,001$. 0 – отсутствие патологии цервикального эпителия; 1 – цервикальная интраэпителиальная неоплазия III степени; 2 – рак шейки матки

Fig. 2. Assessment of the predicted pseudo-likelihood of the specific cervical pathology, $p < 0,001$. 0 – no pathology of the cervical epithelium; 1 – cervical intraepithelial neoplasia III degree; 2 – cervical cancer

участием линолевой кислоты в механизмах ингибирования иммунного цикла в очаге неоплазии. Известно, что атипичный метаболизм жирных кислот определяет активность опухолевого микроокружения (провоспалительный и иммуносупрессивный фенотип Т-лимфоцитов в опухолевом очаге) и состояние иммунорезистентности опухолевых клеток к препаратам из класса чек-пойнт-ингибиторов [16–18].

Последнее обусловлено влиянием атипичного жирнокислотного состава липидов мембран опухолевой клетки на экспрессию белков иммунного цикла, что провоцирует формирование приобретенной иммунорезистентности к опухолевым клеткам [19, 20].

В литературе мы нашли несколько механизмов участия ВЖК в экспрессии белков иммунного цикла. В клетках инвазивного рака молочной железы уровень экспрессии PD–L1 и PD–L2 зависит от экспрессии белка FABP7, отвечающего за транспорт полиненасыщенных жирных кислот [21]. Доказано, что ВЖК влияют на активность PPAR, который имеет решающее значение для функционирования Т-клеток путем воздействия на экспрессию PD–L1 [16]. Вероятнее всего, линолевая кислота влияет на экспрессию sCD25 и sCD27, что способствует избеганию противоопухолевого иммунного ответа.

В рамках 3-го слоя нейросети выделены 2 показателя: OPN и ICAM-1, определяемые в крови. В настоящее время известна их патофизиологическая взаимосвязь в каскаде метастазирования клеточных линий рака молочной железы. В частности, OPN индуцирует экспрессию ICAM-1 через сигнальный путь киназы mTOR/p70S6, а также путем воздействия на фактор NF-κB [22].

Таким образом, патофизиологическое обоснование проведенного нейросетевого анализа выглядит логичным и аргументированным.

Выводы

Проведенный нейросетевой анализ полученных молекулярных данных позволяет с высокой точностью диагностировать как ЦИН III степени ($Se = 0,92$; $Sp = 0,87$; $AUC = 0,94$; $p < 0,001$), так и РШМ ($Se = 1,00$; $Sp = 1,00$; $AUC = 1,00$; $p < 0,001$), что не уступает традиционной цитологической диагностике. Конфигурация многослойного персептрона позволяет подтвердить и обосновать патофизиологические взаимосвязи между изучаемыми молекулярными показателями, что расширяет представления о механизмах цервикального канцерогенеза.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Имянитов Е.Н. Молекулярная диагностика в онкологии: новые тенденции. Медицинский академический журнал 2019;19(4):25–32. [Imyanitov E.N. Molecular diagnostics in oncology: new trends. Meditsinskiy akademichesiy zhurnal = Medical Academic Journal 2019;19(4):25–32. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/MAJ19281.
- Ogino Sh., Nowak J., Hamada T. et al. Integrative analysis of exogenous, endogenous, tumour and immune factors for precision medicine. Gut 2018;67(6):1168–80.
- Lemp J., De Neve J., Bussmann H. et al. Lifetime prevalence of cervical cancer screening in 55 low- and middle-income countries. JAMA 2020;324(15):1532–42. DOI: 10.1001/jama.2020.16244.
- Ашрафян Л.А., Оводенко Д.Л. Основные трудности скрининга рака шейки матки. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение 2018;(1):14–7. [Ashrafyan L.A., Ovodenko D.L. Cervical cancer screening key problems. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye = Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training 2018;(1):14–7. (In Russ.)].
- Сушинская Т.В., Епифанова С.В., Щепкина Е.В. и др. Ошибки диагностики предраковых заболеваний и рака шейки матки. Онкогинекология 2020;1(33):49–57. [Sushinskaya T., Epifanova S., Schepkina E. et al. Errors in precancerous lesions and cervical cancer diagnosis. Onkoginekologiya = Oncogynecology 2020;1(33):49–57. (In Russ.)].
- Короленкова Л.И. Сочетание цервикальных эпителиальных неоплазий разной степени в процессе канцерогенеза – объективная причина диагностических ошибок при CIN и микроинвазивном раке шейки матки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН 2011;22(1):50–4. [Korolenkova L.I. Coexistence of various-grade cervical

- epithelial neoplasias in course of carcinogenesis as an objective reason for diagnostic errors in patients with CIN and microinvasive cervical cancer. *Vestnik RONC im. N.N. Blokhina RAMN = N.N. Blokhina Bulletin* 2011;22(1):50–4. (In Russ.).
7. Хасанов А.Г., Шайбаков Д.Г., Жернаков С.В. и др. Нейронные сети для прогнозирования динамики развития заболеваний. Креативная хирургия и онкология 2020;10(3):198–204. [Hasanov A.G., Shaybakov D.G., Zernakov S.V. et al. Neural Networks in Forecasting Disease Dynamics. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology* 2020;10(3):198–204. (In Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2020-10-3-198-204.
 8. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication 2011. Available at: <http://www.icmje.org>.
 9. Lang T.A., Altman D.G. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing* 2016;25(3):31–6. DOI: 10.18243/eon/2016.9.7.4.
 10. Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Шолохов Л.Ф., Терешков П.П. Оценка локального уровня воспалительных белков в цервикальной слизи в процессе развития рака шейки матки. *Забайкальский медицинский вестник* 2020;(2). Доступно по: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/ocenka-lokalnogo-urovnya-vospalitelnyh-belkov-v-cervikalnoj-slizi-v-processe-razvitiya-raka-shejki-matki>. [Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Sholokhov L.F., Tereshkov P.P. Study the local level of inflammatory proteins in cervical cancerogenesis. *Zabaykalskij medicinskij vestnik = Zabaikalsky Medical Bulletin* 2020;(2). Available at: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-2-za-2020-god/ocenka-lokalnogo-urovnya-vospalitelnyh-belkov-v-cervikalnoj-slizi-v-processe-razvitiya-raka-shejki-matki>. (In Russ.).]
 11. Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Терешков П.П. Влияние пропионата на спектр высших жирных кислот в клетках шейки матки при дис- и неопластической трансформации. *Успехи молекулярной онкологии* 2018;5(2):31–41. [Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Tereshkov P.P. The influence of propionate on the spectrum of long-chain fatty acids in cervical cells during dis- and neoplastic transformation. *Uspehi molekularnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2018;5(2):31–41. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-31-41.
 12. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Журавлева Ю.А., Черешнев В.А. Физиологическая и патогенетическая роль рецепторов-мусорщиков у человека. *Медицинская иммунология* 2020;22(1):7–48. [Gusev E.Yu, Zotova N.V., Zhuravleva Yu.A., Chereshev V.A. Physiological and pathogenic role of scavenger receptors in humans. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology* 2020;22(1):7–48. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-PAP-1893.
 13. Marion-Letellier R., Déchelotte P., Lacucci M., Ghosh S. Dietary modulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Gut* 2009;58:586–93. Nardo A., Grün N., Zeyda M. et al. Impact of osteopontin on the development of non-alcoholic liver disease and related hepatocellular carcinoma. *Liver Int J* 2020;40(7):1620–33. DOI: 10.1111/liv.14464.
 14. Wang H., Franco F., Tsui Y.C. et al. Cd36-mediated metabolic adaptation supports regulatory T cell survival and function in tumors. *Nat Immunol* 2020;21:298–308. DOI: 10.1038/s41590-019-0589-5.
 15. Gil-de-Gómez L., Balgoma D., Montero O. Lipidomic-based advances in diagnosis and modulation of immune response to cancer. *Metabolites* 2020;10(8):332. DOI: 10.3390/metabo10080332.
 16. Bleve A., Durante B., Sica A., Consonni F. Lipid metabolism and cancer immunotherapy: immunosuppressive myeloid cells at the crossroad. *Int J Mol Sci* 2020;21(16):5845. DOI: 10.3390/ijms21165845.
 17. Xia L., Oyang L., Lin, J. et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response. *Mol Cancer* 2021;20:28. DOI: 10.1186/s12943-021-01316-8.
 18. Dowds C.M., Kornell S.C., Blumberg R.S., Zeissig S. Lipid antigens in immunity. *Biol Chem* 2014;395:61–81.
 19. Kawashima M., Tokiwa M., Nishimura T. et al. High-resolution imaging mass spectrometry combined with transcriptomic analysis identified a link between fatty acid composition of phosphatidylinositols and the immune checkpoint pathway at the primary tumour site of breast cancer. *Br J Cancer* 2020;122(2):245–57. DOI: 10.1038/s41416-019-0662-8.
 20. Cucchi D., Camacho-Muñoz D., Certo M. et al. Fatty acids – from energy substrates to key regulators of cell survival, proliferation and effector function. *Cell Stress* 2020;4(1):9–23. DOI: 10.15698/cst2020.01.209.
 21. Ahmed M., Kundu G. Osteopontin selectively regulates p70S6K/mTOR phosphorylation leading to NF-κB dependent AP-1-mediated ICAM-1 expression in breast cancer cells. *Mol Cancer* 2010;9:101. DOI: 10.1186/1476-4598-9-101.

Вклад авторов

Е.В. Каюкова: дизайн исследования, выполнение экспериментальной работы;
В.А. Мудров: статистический анализ данных, моделирование, программирование;
Л.Ф. Шолохов: анализ публикаций по теме исследования.

Authors' contributions

E.V. Kayukova: study design, experimental work;
V.A. Mudrov: statistical data analysis, modeling, programming;
L.F. Sholokhov: analysis of publications on the study theme.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Каюкова / E.V. Kayukova: <https://orcid.org/0000-0003-3588-6545>
В.А. Мудров / V.A. Mudrov: <http://orcid.org/0000-0002-5961-5400>
Л.Ф. Шолохов / L.F. Sholokhov: <http://orcid.org/0000-0003-3588-6545>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-6143.2018.7 (соглашение № 075-02-2018-547).

Financing. This work was supported by the grant of the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists МК-6143.2018.7 (agreement No. 075-02-2018-547).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 44 заседания от 9 ноября 2012 г.). Информированное согласие на участие в экспериментальной работе подписано всеми участниками исследования (официальная форма утверждена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, протокол № 44 заседания от 9 ноября 2012 г.).

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was approved by the local ethics committee of the Chita State Medical Academy (protocol No. 44 of the meeting dated November 9, 2012). The informed consent of the patient to participate in the experimental work was signed by all participants in the study (the official form was approved by the local ethics committee of the Chita State Medical Academy, protocol No. 44 of the meeting dated November 9, 2012).