



Поиск маркеров при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки методом хромато-масс-спектрометрии

Д.И. Аттоева¹, Н.Л. Стародубцева^{1, 2}, Н.М. Назарова¹, А.О. Токарева^{1, 2}, В.В. Чаговец¹, Е.Н. Кукаев^{1, 2}, В.Е. Франкевич¹, Г.Т. Сухих¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

² ФГБУН «Институт энергетических проблем химической физики имени В.Л. Тальрозе» Федерального исследовательского центра химической физики имени Н.Н. Семёнова Российской академии наук; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение липидного состава эпителия шейки матки (ШМ) при ВПЧ-ассоциированных поражениях, направленное на определение маркеров для неинвазивной ранней диагностики плоскоклеточного интраэпителиального поражения (SIL) ШМ.

Дизайн: одномоментное проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В исследование входили 124 пациентки в возрасте от 21 года до 45 лет. Взятие соскобов с эпителия ШМ и цервикального канала проводилось с использованием цервикальной щеточки. Липидный экстракт соскоба анализировался с помощью хромато-масс-спектрометрии в режимах положительных и отрицательных ионов. Для поиска потенциальных маркеров применяли тест Манна — Уитни и анализ проекций на скрытые структуры, для выбора переменных для логистической регрессии — информационный критерий Акаике. Модели тестировались с использованием кросс-валидации по отдельному объекту.

Результаты. Идентифицированы липиды классов холестериновых эфиров, фосфатидилхолинов, керамидов и сфингомиелинов, которые делают потенциально возможной дифференциальную диагностику нормы, цервицита, SIL низкой и высокой степени, рака шейки матки (РШМ). Точность моделей для режимов положительных и отрицательных ионов составила 70% и 71% соответственно. Итоговая модель имела точность 79%, высокую прогностическую способность для цервицита и РШМ и среднюю — для SIL низкой степени относительно нормы.

Заключение. Продемонстрирована потенциальная возможность неинвазивной дифференциальной диагностики SIL ШМ по липидным маркерам эпителия.

Ключевые слова: неопластические поражения, рак шейки матки, липиды, диагностика.

Вклад авторов: Аттоева Д.И. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и предварительная обработка биоматериала, написание текста; Стародубцева Н.Л. — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста, научное редактирование; Назарова Н.М. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и предварительная обработка биоматериала, написание текста, научное редактирование; Токарева А.О. — статистическая обработка данных, написание текста; Чаговец В.В. — сбор и предварительная обработка биоматериала, статистическая обработка данных; Кукаев Е.Н. — сбор и предварительная обработка биоматериала, написание текста; Франкевич В.Е. — разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование; Сухих Г.Т. — разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках экспериментального научного исследования «Разработка и внедрение протоколов с учетом новых технологий в ранней и дифференциальной диагностике с целью прогнозирования риска развития ВПЧ-ассоциированных предраковых и онкологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста» (121040600125-0).

Для цитирования: Аттоева Д.И., Стародубцева Н.Л., Назарова Н.М., Токарева А.О., Чаговец В.В., Кукаев Е.Н., Франкевич В.Е., Сухих Г.Т. Поиск маркеров при ВПЧ-ассоциированных поражениях шейки матки методом хромато-масс-спектрометрии. Доктор.Ру. 2021; 20(8): 48–58. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-48-58



Search for Markers in HPV-Associated Cervical Lesions Using the Chromatography-Mass Spectrometry

D.I. Attoeva¹, N.L. Starodubtseva^{1, 2}, N.M. Nazarova¹, A.O. Tokareva^{1, 2}, V.V. Chagovets¹, E.N. Kukaev^{1, 2}, V.E. Frankevich¹, G.T. Sukhikh¹

¹ V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

² V.L. Talrose Institute for Energy Problems of Chemical Physics of the Russian Academy of Sciences; 38 Leninsky prospect, build. 2 Moscow, Russian Federation 119334

Аттоева Джамиля Исмаиловна — аспирант ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0002-7397-0038>. E-mail: attoevadiamila@gmail.com

Стародубцева Наталия Леонидовна (автор для переписки) — к. б. н., доцент, заведующая лабораторией протеомики и метаболомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; научный сотрудник ФГБУН ИНЭПХФ им. В.Л. Тальрозе ФИЦ ХФ РАН. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3673-7263. <https://orcid.org/0000-0001-6650-5915>. E-mail: n_starodubtseva@oparina4.ru

(Окончание на с. 49.)

ABSTRACT

Study Objective: To study the lipid composition of cervical epithelium in HPV-associated lesions in order to search for markers for early non-invasive diagnosis of squamous intraepithelial lesions (SIL) of the cervix.

Study Design: cross-sectional prospective cohort study.

Materials and Methods. The study included 124 patients aged 21 to 45 years old. For scraping of the epithelium in the cervix and cervical canal, a cervical brush was used. The lipidic extract from a scraping sample was analysed with the use of chromatography-mass spectrometry (positive and negative ions). Possible markers were searched for with the help of the Mann-Whitney test and analysis of views for hidden structures; logistic regression variables were selected based on the Akaike information criterion. The models were tested with cross validation of a separate item.

Study Results. We have identified lipids belonging to cholesterol esters, phosphatidylcholines, ceramides and sphingomyelins, which allow differentiating between normal conditions, cervicitis, high- and low-grade SIL, and cervical cancer. The model accuracy for positive and negative ion modes was 70% and 71%, respectively. The final model accuracy was 79% and demonstrated high predicative value for cervicitis and cervical cancer and moderate predicative value for low-grade SIL vs. norm.

Conclusion. The potential for non-invasive cervical SIL differentiation using lipid markers has been demonstrated.

Keywords: neoplastic lesions, cervical cancer, lipids, diagnosis.

Contributions: Attoeva, D.I. — study concept and design, biological material collection and preparation, text of the article; Starodubtseva, N.L. — study concept and design, text of the article, scientific editing; Nazarova, N.M. — study concept and design, biological material collection and preparation, text of the article, scientific editing; Tokareva, A.O. — statistical data processing, text of the article; Chagovets, V.V. — biological material collection and preparation, statistical data processing; Kukaev, E.N. — biological material collection and preparation, text of the article; Frankevich, V.E. — study concept and design, scientific editing; Sukhikh, G.T. — study concept and design, scientific editing, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

Source of funding: The article was prepared within the scope of the experimental scientific study Development and Introduction of Protocols Using Advanced Technologies in Early and Differential Diagnosis to Predict the Risk of HPV-Associated Precancer and Malignancies in Women of Reproductive Age (121040600125-0).

For citation: Attoeva D.I., Starodubtseva N.L., Nazarova N.M., Tokareva A.O., Chagovets V.V., Kukaev E.N., Frankevich V.E., Sukhikh G.T. Search for Markers in HPV-Associated Cervical Lesions Using the Chromatography-Mass Spectrometry. Doctor.Ru. 2021; 20(8): 48–58. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-8-48-58

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на активное внедрение скрининговых программ по профилактике рака шейки матки (РШМ), данное заболевание продолжает занимать одно из лидирующих мест среди злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин. В ряде случаев РШМ является быстропрогрессирующим заболеванием, которое поражает женщин в различные периоды жизни, включая репродуктивный возраст. По данным Международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируются свыше 550 тысяч новых случаев РШМ, более половины из которых имеют смертельный исход [1]. В Российской Федерации РШМ занимает 3-е место среди онкологических заболеваний репродуктивных органов у женщин, уступая раку молочной железы и раку тела матки [2].

Основной этиологический фактор канцерогенеза шейки матки (ШМ) — высокоонкогенные типы ВПЧ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 68) [1]. В клинической практике диагностика неопластических процессов ШМ проводится по схеме, включающей цитологическое исследование (жид-

костная цитология, Пап-тест), ВПЧ-тестирование, кольпоскопию, а также прицельную биопсию с последующим гистологическим исследованием материала (по показаниям). В ряде случаев для оценки индивидуального риска выполняют иммуноцитохимический и иммуногистохимический анализ (маркеры — p16, Ki-67). В число задач цитологического исследования входит выявление предраковых заболеваний ШМ для их своевременного лечения [3].

Корреляция результатов морфологических методов исследования — цитологии и гистологии — является одним из важных критериев оценки качества скрининга РШМ. Анализ данных исследования I. Alanbay и соавт. показал, что 31% цитологических заключений не соответствует последующему гистологическому диагнозу [4]. R. Gupta и соавт. при сопоставлении цитологических и гистологических заключений выявили значительные несоответствия в 6,4% случаев и незначительные — в 20,4% [5]. В целом 20,4% несоответствий получены в исследовании В.А. Crothers и соавт. [6]. В мультицентровом исследовании KGOG 1040

Назарова Нисо Мирзоевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4475-7283. <https://orcid.org/0000-0001-9499-7654>. E-mail: n_nazarova@oparina4.ru

Токарева Алиса Олеговна — аспирант, специалист лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; младший научный сотрудник ФГБУН ИНЭПХФ им. В.Л. Тальрозе ФИЦ ХФ РАН. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 8552-7215. <https://orcid.org/0000-0001-5918-9045>. E-mail: a_tokareva@oparina4.ru

Чаговец Виталий Викторович — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 4369-2960. <https://orcid.org/0000-0002-5120-376X>. E-mail: vchagovets@gmail.com

Кукаев Евгений Николаевич — к. ф.-м. н., старший научный сотрудник лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России; научный сотрудник ФГБУН ИНЭПХФ им. В.Л. Тальрозе ФИЦ ХФ РАН. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 3377-5462. <https://orcid.org/0000-0002-8397-3574>. E-mail: e_kukaev@oparina4.ru

Франкевич Владимир Евгеньевич — д. ф.-м. н., заведующий отделом системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 7493-0645. <https://orcid.org/0000-0002-9780-4579>. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

Сухих Геннадий Тихонович — академик РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. eLIBRARY.RU SPIN: 9374-5710. <https://orcid.org/0000-0002-7712-1260>. E-mail: g_sukhikh@oparina4.ru

(Окончание. Начало см. на с. 48.)

обнаружено 7,9% несовпадений результатов цитологии (внутриэпителиальных злокачественных изменений или злокачественности не выявлено — NILM; атипичные плоские клетки неясного значения; плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени — LSIL) с гистологическими диагнозами при поражениях высокой степени злокачественности — тяжелых цервикальных интраэпителиальных неоплазиях (CIN II–III) и РШМ [7].

Для обеспечения полной верификации диагноза, дифференциальной диагностики степени тяжести неопластического процесса требуется поиск новых неинвазивных биомаркеров с высокой диагностической и прогностической точностью. Липидный анализ неопластически измененных тканей ШМ с помощью масс-спектрометрии рассматривается как высокоточный метод поиска биомаркеров ВПЧ-ассоциированных заболеваний ШМ [8]. В частности, F. Cheng и соавт. разработали панель липидных биомаркеров, включающую фосфатидилхолин и фосфатидилэтаноламин, которая позволяет отграничить раннюю стадию РШМ от плоскоклеточного интраэпителиального поражения (SIL) различной степени тяжести [9]. В исследовании I. Khan и соавт. были изучены и сопоставлены семь метаболитов — аденозинмонофосфат, аспарат, глутамат, гипоксантин, лактат, пролин и пироглутамат — при SIL и РШМ. При SIL различной степени тяжести уровни метаболитов в плазме крови были статистически значимо ($p < 0,0001$) выше, чем в контрольной группе (NILM). Кроме того, повышенные уровни семи метаболитов в сочетании с положительным ВПЧ-статусом коррелировали со значительным риском прогрессирования неопластического процесса [10].

В этой связи чрезвычайно актуальны изучение и оценка диагностического потенциала липидома ШМ при поражениях, ассоциированных с ВПЧ, включая РШМ, методом масс-спектрометрии, создание панели липидов-маркеров для дифференциальной диагностики степени тяжести и прогнозирования течения неопластической трансформации.

Целью работы явилось изучение липидного состава эпителия ШМ при ВПЧ-ассоциированных поражениях, направленное на определение маркеров для неинвазивной ранней диагностики SIL ШМ (коды МКБ-10: N87.0, N87.1, N87.2).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одномоментное проспективное когортное исследование были включены 124 пациентки в возрасте от 21 года до 45 лет (средний возраст — 34 ± 9 лет), обратившиеся в научно-поликлиническое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России).

Критерии включения:

- возраст от 21 года до 45 лет;
- ВПЧ высокого риска;
- интраэпителиальные поражения низкой и высокой степени, РШМ (гистологически подтвержденные);
- регулярный менструальный цикл;
- способность выполнять требования протокола;
- предоставление письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- беременность;
- период лактации;
- гормональная терапия;
- острые воспалительные заболевания;
- нарушение функции почек, печени, легких в стадии декомпенсации;
- психоневрологические заболевания.

Комплексное обследование женщин включало сбор клинико-анамнестических данных, определение гинекологического статуса, цитологическое исследование, ВПЧ-типирование, прицельную биопсию ШМ, гистологическое исследование биопсийного материала, липидный анализ соскобов эпителия ШМ. Цитологическая оценка мазков с ШМ осуществлялась по системе Bethesda (2014).

Гистологическая верификация диагноза основывалась на двухуровневой гистопатологической классификации предраковых процессов ШМ. Согласно ей термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия легкой степени» (CIN I) соответствует LSIL, термин «цервикальная интраэпителиальная неоплазия умеренной и тяжелой степени» (CIN II–III) — плоскоклеточному интраэпителиальному поражению высокой степени (HSIL). Образцы тканей для гистологической верификации диагноза были получены посредством прицельной биопсии строго по показаниям в НПО ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Взятие соскобов с эпителия ШМ и цервикального канала проводилось с использованием цервикальной щеточки. Экстракция липидов из собранного биоматериала осуществлялась следующим образом: щеточка помещалась в эппендорф с 500 мкл смеси воды и метанола в объемном соотношении 1 : 1 и выдерживалась 5 минут в Vortex, а затем 5 минут в ультразвуковой ванне, после чего извлекалась из эппендорфа. Добавив в эппендорф 1 мл хлороформа, выдерживали эппендорф в Vortex 10 минут и далее 5 минут в центрифуге при 15 000 об/мин. В отдельную вials отбирали нижний органический слой объемом 950 мкл. После высушивания в потоке азота липидный осадок растворяли в 200 мкл смеси изопропанола и ацетонитрила в объемном соотношении 1 : 1.

Анализ липидного состава ткани проводили методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии по разработанному ранее протоколу для определения липидного состава ткани с разделением на хроматографе Dionex UltiMate 3000 (Thermo Scientific, Германия) и детектированием на масс-спектрометре Maxis Impact qTOF (Bruker Daltonics, Германия) в режимах положительных и отрицательных ионов, образующихся в электроспрее [11]¹. Для уточнения идентификации веществ дополнительно применялась тандемная масс-спектрометрия с окном сканирования 5 Да. Предобработку данных и идентификацию соединений осуществляли по протоколу, разработанному J.P. Koelmel и соавт. [12]. Номенклатура липидов соответствовала Lipid Maps. Данные нормировались с помощью автошкалирования.

Статистический анализ выполнен с использованием скрипта на языке R (3.3.3) в среде RStudio (1.383 GNU)².

При измерении в режиме положительных ионов выбор липидов с целью построения логистической регрессии

¹ R Core Team (2018). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.gbif.org/ru/tool/81287/r-a-language-and-environment-for-statistical-computing> (дата обращения — 04.03.2021).

² Там же; R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: [https://www.scirp.org/\(S\(lz5mqp453edsnp55rgjct55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2631126](https://www.scirp.org/(S(lz5mqp453edsnp55rgjct55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=2631126) (дата обращения — 04.03.2021).

для дискриминации двух групп осуществлялся из набора липидов, отобранных как статистически значимые с использованием теста Манна — Уитни ($p < 0,05$), с последующим применением информационного критерия Акаике. При измерении в режиме отрицательных ионов — из набора липидов, отобранных с использованием дискриминантного анализа проекций на скрытые структуры и значения проекции переменной $ПП > 1$, с последующим применением информационного критерия Акаике. В качестве независимых переменных использовались уровни липидов, в качестве переменных отклика — диагнозы, где значение «0» присваивалось более легкому случаю, а «1» — более тяжелому. Количественные данные липидов, задействованных в построении моделей, представлены в виде медианы (Me) и квартилей ($Q_1; Q_3$).

Итоговая классификационная модель для каждого режима ионов строилась на основе 10 логистических регрессий для дискриминации каждой пары по принципу «1 против 1», где в каждой бинарной модели вычислялся потенциальный диагноз, а итоговый диагноз определялся исходя из того, какой из диагностических вариантов собрал наибольшее количество «голосов». Каждую промежуточную модель тестировали посредством кросс-валидации по отдельному объекту на образцах, определенных как принадлежащие к одной из двух категорий, которые дискриминировала данная модель. Чувствительность (Ч) и специфичность (С) промежуточных моделей оценивали по формулам:

$$Ч = \frac{\text{число верно определенных более тяжелых случаев}}{\text{общее число более тяжелых случаев}};$$

$$С = \frac{\text{число верно определенных более легких случаев}}{\text{общее число более легких случаев}}.$$

Для определения принадлежности к тому или иному исходу выбирали порог, при котором сумма специфичности и чувствительности была наибольшей. Тестирование итоговой модели (на основе положительных ионов, отрицательных ионов и в обоих режимах) производили посредством внутренней кросс-валидации по отдельному объекту. Прогностическая ценность для диагностики каждого

диагноза оценивалась как отношение числа верно поставленных диагнозов к числу установленных соответствующих диагнозов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от результатов гистологического исследования биоптатов ШМ, полученных у 124 пациенток, было сформировано 5 групп:

- 1-я (контрольная) группа — NILM и ВПЧ ($n = 8; 6,5\%$);
- 2-я группа — хронический цервицит и ВПЧ ($n = 29; 23,4\%$);
- 3-я группа — LSIL ($n = 32; 25,8\%$);
- 4-я группа — HSIL ($n = 32; 25,8\%$);
- 5-я группа — РШМ ($n = 23; 18,5\%$).

При анализе клинико-anamnestических данных статистически значимых различий между группами по возрасту, антропометрическим показателям, менструальной функции, акушерскому анамнезу не выявлено.

В ходе сопоставления цитологических заключений с гистологическими диагнозами частота совпадения результатов морфологических методов во 2-й группе (хронический цервицит и ВПЧ) составила 62,1% (18/29), в 3-й (LSIL) — 62,5% (20/32), в 4-й (HSIL) — 71,9% (23/32), в 5-й группе (РШМ) — 78,3% (18/23).

Оценка липидома эпителия ШМ и цервикального канала производилась в выборке из 111 образцов: 8 из них (7,2%) были взяты в 1-й группе (NILM и ВПЧ); 29 (26,1%) — во 2-й (хронический цервицит и ВПЧ); 32 (28,8%) — в 3-й (LSIL); 19 (17,1%) — в 4-й (HSIL); 23 (20,7%) — в 5-й группе (РШМ).

Для оценки липидома неопластически измененных тканей ШМ выбраны потенциальные липиды-маркеры, характеризующие различия между тканями и пригодные для построения моделей. В моделях для режима положительных ионов задействованы преимущественно холестеринные эфиры, церамиды, лизо- и фосфатидилхолины, а также фосфатидилэтаноламины и триацилглицеролы с простой эфирной связью (табл. 1). В моделях для режима отрицательных ионов задействованы преимущественно лизо- и фосфатидилхолины, сфингомиелины и окисленные фосфолипиды (табл. 2).

При этом в режиме положительных ионов различие с контролем в липидных профилях групп цервицита, LSIL и HSIL выразилось в понижении уровня церамидов ($p < 0,001$

Таблица 1 / Table 1

Липиды-маркеры, использованные для построения заданной дискриминационной модели в режиме положительных ионов

Lipid markers used to construct a positive ion discriminatory model

Модель / Model	Переменная / Variable	β	Стандартное отклонение β / Standard deviation β	Доверительный интервал / Confidence interval	Критерий Вальда / Wald test	P
NILM/цервицит / NILM/cervicitis	свободный член / absolute term	4,60E+1	4,50E+1	3,72E+0 — 1,77E+2	1,02	0,31
	Cer-NDS d16:0/16:0	-8,57E-5	8,31E-5	-3,275E-4 — -5,96E-6	-1,03	0,30
	CE 24:1	3,42E-5	3,50E-5	-9,74E-6 — 1,41E-4	1,12	0,26
NILM/LSIL	свободный член / absolute term	2,16E+1	2,17E+1	9,77E+0 — 7,91E+1	1,00	0,32
	Cer-NDS d16:0/16:0	-3,87E-5	3,98E-5	-1,44E-4 — -1,63E-5	-0,97	0,33
	PEtOH 20:1_20:1	-1,50E-6	9,68E-7	-3,87E-6 — 1,25E-7	-1,09	0,28
NILM/HSIL	свободный член / absolute term	2,83E+0	1,38E+0	8,99E-1 — 6,53E-1	2,04	0,04
	Cer-NDS d16:0/18:0	-5,58E-6	3,15E-6	-1,40E-5 — 1,21E-6	-1,77	0,08

Модель / Model	Переменная / Variable	β	Стандартное отклонение β / Standard deviation β	Доверительный интервал / Confidence interval	Критерий Вальда / Wald test	P
NILM/РШМ / NILM/cervical cancer	свободный член / absolute term	5,70E+2	9,78E+3	-6,92E+2 — 6,72E+3	0,06	0,95
	CE 24:1	2,42E-2	4,14E-1	-2,00E-2 — 2,92E-1	0,06	0,95
	PC 18:2_18:3	-2,98E-4	5,40E-3	-5,77E-4 — -1,98E-5	-0,06	0,96
	TG 10:0_8:0_8:0	-1,99E-4	3,70E-3	-2,49E-3 — 2,40E-4	-0,05	0,96
Цервицит/LSIL / Cervicitis/LSIL	свободный член / absolute term	-7,29E+0	4,39E+0	-1,76E+1 — -1,55E+0	-1,66	0,10
	SM d18:0/16:0	-1,19E-5	5,96E-6	-2,72E-5 — -5,26E-6	-2,00	0,05
	PC 16:0_22:6	-2,23E-5	1,09E-5	-5,38E-5 — -6,97E-6	-2,05	0,04
	PE 18:0_20:4	4,75E-5	2,29E-5	1,45E-5 — 1,10E-4	2,08	0,04
	SM d18:1/22:0	7,29E-6	3,57E-6	2,43E-6 — 2,60E-5	2,04	0,04
	PE P-16:0/22:6	-3,51E-5	1,83E-5	-1,20E-4 — -1,80E-5	-1,92	0,05
	CE 18:1	1,87E-5	9,24E-6	5,50E-6 — 4,77E-5	2,02	0,04
	PC 16:1_18:0	3,87E-5	2,39E-5	9,14E-6 — 9,46E-5	1,62	0,10
Цервицит/HSIL / Cervicitis/HSIL	свободный член / absolute term	-3,41E-2	3,51E-1	-7,24E-1 — 6,70E-1	-0,10	0,92
	CE 24:1	-2,10E-5	1,09E-5	-4,47E-5 — 1,60E-6	-1,93	0,05
Цервицит/РШМ / Cervicitis/cervical cancer	свободный член / absolute term	9,66E+0	7,57E+0	1,86E+0 — 3,96E+1	1,28	0,20
	CE 18:1	3,60E-5	2,70E-5	9,54E-6 — 1,33E-4	1,33	0,18
	MG 18:0	8,59E-5	7,47E-5	4,15E-5 — 9,41E-5	1,15	0,25
	PC 16:0_16:0	-3,65E-5	2,65E-5	-1,10E-4 — -9,20E-6	-1,37	0,17
	TG 14:0_16:0_16:1	-5,61E-6	4,67E-5	-3,47E-5 — 1,09E-6	-0,12	0,90
	LPC 22:3	1,11E-3	9,30E-4	5,92E-4 — 4,33E-3	1,23	0,22
LSIL/HSIL	свободный член / absolute term	-1,13E+0	4,40E-1	-1,98E+0 — -3,83E-1	-2,81	0,01
	PC 16:0_22:6	8,26E-7	3,70E-7	2,50E-7 — 1,71E-6	2,23	0,03
	PC 14:0_16:0	-1,87E-6	1,09E-6	-4,45E-6 — -3,97E-8	-1,72	0,09
LSIL/РШМ / LSIL/cervical cancer	свободный член / absolute term	5,27E+1	3,14E+3	-1,21E+2 — 2,21E+2	0,02	0,99
	PC 16:0_18:1	6,96E-5	3,61E-3	-3,20E-4 — 2,35E+3	0,02	0,98
	SM d20:0/22:0	-4,87E-2	2,53E+0	-1,94E-1 — 9,72E-2	-0,02	0,98
	CerP d18:0/22:0	-2,94E-7	3,58E-3	-2,70E-4 — 2,60E-4	< 0,001	1,00
	LPC 22:3	-1,81E-3	9,49E-2	-7,28E-3 — 3,67E-3	-0,02	0,98
	PC 16:0_20:5	1,73E-2	8,94E-1	-2,62E-2 — 6,18E-2	0,02	0,98
HSIL/РШМ / HSIL/cervical cancer	свободный член / absolute term	4,31E+1	3,83E+1	3,71E+0 — 1,40E+2	1,13	0,26
	CE 24:1	2,52E-3	2,27E-3	1,73E-3 — 2,21E-3	1,11	0,27
	PE P-16:0/20:4	-6,61E-5	6,49E-5	-6,79E-5 — -6,43E-5	-1,02	0,31
	LPC 0-16:0	1,15E-4	2,20E-4	1,09E-4 — 1,21E-4	0,57	0,57

Примечания.

1. В таблицах 1, 2: β — коэффициент логистической регрессии; p — вероятность нулевого значения β -коэффициента. Отношения шансов и их доверительные интервалы равны 1 при заданной точности (2 знака после запятой).

2. В таблицах 1–6: РШМ — рак шейки матки; LSIL и HSIL — плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой и высокой степени соответственно; NILM — внутриэпителиальных злокачественных изменений или злокачественности не выявлено.

Notes.

1. Tables 1, 2: β is the logistic regression coefficient; p is the probability of null β coefficient. Odds ratios and their confidence intervals are 1 at a given accuracy (2 decimal places).

2. Tables 1-6: CC = cervical cancer; LSIL and HSIL = low-grade and high-grade squamous intraepithelial lesions; NILM + Negative for Intraepithelial Lesions and Malignancies.

Липиды-маркеры, использованные для построения заданной дискриминационной модели в режиме отрицательных ионов

Lipid markers used to construct a negative ion discriminatory model

Модель / Model	Переменная / Variable	β	Стандартное отклонение β / Standard deviation β	Доверительный интервал / Confidence interval	Критерий Вальда / Wald test	P
NILM/цервицит / NILM/cervicitis	свободный член / absolute term	3,79E+0	1,59E+0	1,46E+0 — 8,25E+0	2,39	0,02
	LPC 18:2	1,97E-5	7,58E-6	8,23E-6 — 3,91E-5	2,60	0,01
	LPC 18:1	-3,63E-6	1,42E-6	-7,63E-6 — 1,48E-6	-2,55	0,01
	PE P-16:0/22:6	-2,70E-6	1,15E-6	-5,89E-6 — -9,42E-7	-2,35	0,02
NILM/LSIL	свободный член / absolute term	6,99E+3	1,46E+5	1,66E+3 — 1,23E+4	0,05	0,96
	LPC 18:2	3,19E-2	6,60E-1	5,56E-3 — 5,78E-2	0,05	0,96
	LPC 18:1	-8,46E-3	1,76E-1	-1,56E-2 — -1,30E-3	-0,05	0,96
	PC 16:0_18:2	-6,14E-3	1,28E-1	-1,17E-2 — -5,37E-4	-0,05	0,96
	PC 16:0_18:1	5,24E-3	1,09E-1	-1,64E-3 — 1,19E-2	0,05	0,96
NILM/HSIL	свободный член / absolute term	1,48E+1	1,68E+1	5,38E+0 — 3,22E+1	0,88	0,38
	PE P-16:0/16:1	-2,85E-4	2,52E-4	-4,21E-4 — 1,10E-4	-1,13	0,26
	ОхPC 18:1_16:1(OH)	4,92E-4	4,37E-4	1,60E-4 — 9,20E-4	1,13	0,26
	PC 18:2_18:2	-7,10E-5	6,29E-5	-1,25E-4 — -1,70E-5	-1,12	0,26
	ОхPC 16:0_14:1(COOH)	9,30E-5	8,55E-5	1,53E-5 — 1,00E-4	1,06	0,29
	PC 16:0_22:6	-3,70E-5	2,96E-5	-8,78E-5 — -4,65E-6	-1,04	0,30
NILM/РШМ / NILM/cervical cancer	свободный член / absolute term	5,29E+3	7,32E+4	-4,36E+3 — 5,70E+4	0,07	0,94
	PC O-16:0/16:0	8,38E-3	1,16E-1	-5,95E-3 — 8,80E-2	0,07	0,94
	CL 16:0_16:0_16:1_18:1	-3,60E-2	4,24E-1	-2,92E-1 — 1,96E-2	-0,07	0,94
	SM d16:0/18:2	6,49E-2	9,00E-1	-5,60E-2 — 6,18E-1	0,07	0,94
	PC 16:0_22:6	-2,68E-2	3,71E-1	-2,57E-1 — 2,20E-2	-0,07	0,94
	PC 16:0_18:2	1,45E-3	2,10E-2	-1,15E-3 — 1,41E-2	0,07	0,94
Цервицит/LSIL / Cervicitis/LSIL	свободный член / absolute term	4,52E-1	4,25E-1	-3,66E-1 — 1,32E+0	1,06	0,29
	PE P-18:0/22:6	2,24E-7	1,29E-6	-2,39E-6 — -2,83E-6	0,17	0,86
	Cer-NP t18:1/24:1	9,64E-6	4,28E-6	2,77E-6 — 1,91E-5	2,25	0,02
	Cer-NDS d20:0/26:0	-1,10E-5	4,33E-6	-1,97E-5 — -2,79E-6	-2,34	0,02
	ОхCL 16:0_16:0_16:1(OOH)_18:1	4,40E-6	2,23E-6	7,35E-7 — 9,79E-6	1,97	0,05
	SM d16:0/18:1	-3,87E-7	2,68E-7	-9,95E-7 — 6,69E-8	-1,44	0,15
Цервицит/HSIL / Cervicitis/HSIL	свободный член / absolute term	-1,54E+0	1,18E+0	-5,42E-1 — 8,84E-1	-1,31	0,19
	PC 16:0_18:2	5,38E-7	5,09E-6	-1,49E-5 — 2,20E-5	0,11	0,92
	PC 18:1_20:0	-2,85E-5	5,62E-5	-1,32E-4 — 1,27E-4	-0,51	0,61
	SM d24:0/18:1	1,44E-5	2,77E-5	-8,50E-5 — 6,70E-5	0,52	0,60
	ОхCL 22:6_22:6_22:6(OOH)_22:6(OOH)	-2,83E-5	5,72E-5	-5,41E-5 — -3,66E-5	-0,49	0,62
	PE P-16:0/16:1	-8,46E-5	5,28E-5	-2,78E-4 — 2,58E-5	-1,60	0,11
	PC 18:1_18:1	2,24E-4	1,31E-4	6,99E-5 — 5,22E-4	1,71	0,09
	ОхPG 18:0_20:3(20)	-4,13E-4	2,44E-4	-1,37E-3 — 1,25E-4	-1,69	0,09
	ОхPC 16:0_14:0(CH0)	-1,20E-4	1,70E-4	-4,95E-4 — -3,62E-5	-1,12	0,26
	HexCer-AP t20:2/24:0	-3,30E-5	2,43E-5	-8,96E-5 — -7,24E-6	-1,25	0,21
	SM d26:0/18:1	6,11E-5	3,80E-5	1,23E-5 — 1,90E-4	1,61	0,11
Цервицит/РШМ / Cervicitis/cervical cancer	свободный член / absolute term	5,86E+2	3,68E+4	-1,45E+3 — 2,56E+3	0,02	0,99
	SM d22:0/20:3	2,46E-3	1,53E-1	-4,36E-3 — 9,00E-3	0,02	0,99
	ОхCL 18:1_18:2_18:3(OOH)2_20:4	-6,84E-4	5,17E-2	-2,66E-3 — 1,22E-3	-0,01	0,99
	SM d24:1/18:1	5,16E-4	5,19E-2	-2,15E-3 — 3,00E-3	0,01	0,99
	PC 18:1_18:2	3,53E-4	2,09E-2	-4,64E-4 — 1,15E-3	0,02	0,99

Модель / Model	Переменная / Variable	β	Стандартное отклонение β / Standard deviation β	Доверительный интервал / Confidence interval	Критерий Вальда / Wald test	P
	SM d22:1/20:0	-6,76E-3	4,36E-1	-2,61E-2 — 1,37E-2	-0,02	0,99
	SM d20:0/14:0	1,71E-3	1,60E-1	-4,99E-3 — 8,17E-3	0,02	0,99
LSIL/HSIL	свободный член / absolute term	-5,49E-1	4,43E-1	-1,45E+0 — 3,60E-1	-1,24	0,22
	OxCL 22:6_22:6_22:6(OOH)_22:6(OOH)	4,85E-6	2,36E-6	1,27E-6 — 1,12E-5	2,05	0,04
	HexCer-AP t20:2/24:0	-1,65E-6	1,10E-6	-4,12E-6 — -6,65E-8	-1,63	0,10
LSIL/ PШМ / LSIL/ cervical cancer	свободный член / absolute term	-6,89E+1	5,84E+1	-1,52E+2 — 2,59E+1	-1,18	0,24
	SM d22:0/20:3	4,14E-4	3,61E-4	7,80E-5 — 1,25E-3	1,15	0,25
	SM d22:0/18:1	-5,14E-4	4,39E-4	-1,13E-3 — -9,59E-5	-1,17	0,24
	PC 18:1_20:0	5,28E-4	4,57E-4	1,28E-4 — 1,27E-3	1,15	0,25
	SM d24:0/18:1	-2,48E-4	2,14E-4	-5,34E-4 — -4,59E-5	-1,16	0,25
	SM d24:0/18:0	-1,92E-4	1,66E-4	-4,15E-4 — -3,58E-5	-1,16	0,25
	SM d24:1/18:1	1,62E-4	1,40E-4	2,94E-5 — 4,70E-4	1,16	0,25
	PC 18:1_18:1	2,10E-5	2,32E-5	1,84E-5 — 5,18E-5	0,90	0,37
HSIL/ PШМ / HSIL/ cervical cancer	свободный член / absolute term	-5,87E-1	7,46E-1	-2,17E+0 — 8,80E-1	-0,79	0,43
	SM d16:0/18:1	-6,28E-7	4,63E-7	-1,73E-6 — 2,49E-7	-1,36	0,17
	SM d22:0/18:1	-8,49E-6	3,34E-6	-1,67E-5 — -3,30E-6	-2,54	0,01
	SM d22:0/20:3	1,11E-5	5,09E-6	3,54E-6 — 2,36E-5	2,18	0,03
	OxCL 18:1_18:2_20:3_20:4(OOH)	-4,13E-5	2,64E-5	-1,40E-4 — -5,95E-7	-1,56	0,12
	OxPC 16:0_14:1(COOH)	2,66E-6	1,26E-6	5,62E-7 — 5,59E-6	2,12	0,03
	SM d20:1/16:0	1,62E-5	7,76E-6	3,54E-6 — 3,48E-5	2,08	0,04
	PC 18:0_20:3	5,74E-8	4,30E-6	-8,82E-6 — 9,30E-6	0,01	0,99
	SM d18:0/16:0	2,09E-6	1,43E-6	-3,22E-7 — 5,84E-6	1,46	0,15

для Cer-NDS d16:0/16:0 и Cer-NDS d16:0/18:0 как при цервиците, так и при LSIL и $p = 0,04$ для Cer-NDS d16:0/18:0 при HSIL). В группе PШМ в сравнении с группой контроля наблюдались повышение показателей фосфатидилхолинов ($p = 0,004$ для PC 16:0_18:1, $p = 0,02$ для PC 14:0_16:0, $p = 0,03$ для PC 16:0_20:4 и PC 16:1_18:0) и холестериновых эфиров ($p < 0,001$ для CE 18:1 и CE 24:1), понижение уровня триацилглицеролов ($p = 0,03$ для TG 10:0_8:0_8:0) (табл. 3).

В режиме отрицательных ионов отмечалось повышение уровней фосфатидилхолинов и сфингомиелинов при PШМ относительно таковых в группе NILM ($p = 0,005$ и $p = 0,02$ для PC 0-16:0/16:0 и PC 16:0_18:2 соответственно и $p = 0,002$ для SM d16:0/18:2). В группах хронического цервицита и LSIL по сравнению с контрольными данными наблюдался более высокий уровень лизофосфатидилхолинов ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно для LPC 18:2) (табл. 4).

Таблица 3 / Table 3

Уровни липидов в соскобах, использованных для построения моделей в режиме положительных ионов, в относительных единицах при каждом диагнозе, Me (Q_1 ; Q_3)

Lipid levels in scraping samples used to construct positive ion models, relative units for each diagnosis, Me (Q_1 ; Q_3)

Липиды / Lipids	NILM	Цервицит / Cervicitis	LSIL	HSIL	PШМ / Cervical cancer
CE 18:1	0,0 (0,0; 2,5E5)	2,1E5 (0,0; 4,7E5)	0,0 (0,0; 1,7E5)	9,9E3 (0,0; 1,3E6)	3,3E6 (1,1E6; 8,8E6)
CE 24:1	0,0 (0,0; 0,0)	2,6E4 (1,1E4; 4,1E4)	7,5E3 (0,0; 2,6E4)	0,0 (0,0; 2,6E4)	1,5E5 (7,4E4; 6,4E5)
Cer-NDS d16:0/16:0	5,4E5 (5,4E5; 5,6E5)	7,7E4 (0,0; 9,5E4)	6,6E4 (0,0; 8,4E4)	9,5E4 (0,0; 5,5E5)	5,3E5 (0,0; 1,3E7)
Cer-NDS d16:0/18:0	4,0E5 (3,5E5; 5,5E5)	1,1E5 (0,0; 1,5E5)	6,2E4 (0,0; 2,0E5)	3,1E5 (0,0; 4,4E5)	4,7E5 (0,0; 7,9E6)
CerP d18:0/22:0	8,2E6 (2,5E6; 1,2E7)	7,3E6 (6,5E5; 1,3E7)	4,0E6 (0,0; 7,3E6)	6,7E6 (2,6E6; 1,0E7)	1,2E7 (9,6E6; 1,5E7)
LPC 22:3	6,2E3 (3,4E3; 1,5E4)	1,2E4 (0,0; 3,3E4)	5,5E3 (0,0; 2,2E4)	8,8E3 (1,3E3; 2,2E4)	7,8E4 (5,2E4; 7,5E5)
MG 18:0	1,7E5 (0,0; 4,1E5)	1,3E5 (2,6E4; 2,2E5)	2,7E4 (0,0; 1,6E5)	2,2E5 (0,0; 3,4E5)	1,3E6 (1,5E5; 3,4E6)
PC 14:0_16:0	1,0E6 (8,5E4; 1,4E6)	5,6E5 (1,7E5; 1,0E6)	1,7E5 (0,0; 2,9E5)	6,5E5 (1,8E5; 1,8E6)	2,4E6 (1,0E6; 3,6E6)
PC 16:0_16:0	5,1E5 (1,7E5; 1,7E5)	7,6E5 (1,9E5; 1,7E6)	2,7E5 (3,9E4; 8,3E5)	7,8E5 (3,0E5; 1,5E6)	1,8E6 (7,7E5; 2,9E6)
PC 16:0_18:1	6,5E6 (3,1E6; 9,2E6)	3,5E6 (1,4E6; 8,4E6)	1,9E6 (6,0E5; 4,5E6)	5,2E6 (2,3E6; 8,2E6)	6,0E7 (1,6E7; 8,8E7)
PC 16:0_20:5	1,6E5 (4,6E4; 2,2E5)	7,8E4 (2,3E4; 1,6E5)	3,2E4 (0,0; 6,3E4)	9,8E4 (4,4E4; 1,5E5)	2,0E5 (2,8E4; 3,5E5)
PC 16:0_22:6	1,6E6 (1,1E6; 4,1E6)	2,3E6 (6,8E5; 5,0E6)	6,6E5 (0,0; 9,6E5)	2,0E6 (6,7E5; 1,0E7)	6,0E6 (1,7E6; 1,5E7)

Липиды / Lipids	NILM	Цервицит / Cervicitis	LSIL	HSIL	РШМ / Cervical cancer
PC 16:1_18:0	6,1E5 (5,2E4; 8,7E5)	6,3E5 (1,9E5; 8,8E5)	2,7E5 (0,0; 5,5E5)	6,6E5 (3,3E5; 1,1E6)	1,1E6 (5,9E5; 1,5E6)
PC 18:2_18:3	1,8E6 (9,9E5; 2,4E6)	1,8E6 (4,8E5; 2,9E6)	5,5E5 (0,0; 1,2E6)	5,5E5 (0,0; 1,2E6)	5,8E6 (3,0E6; 7,9E6)
PE 18:0_20:4	1,4E6 (3,8E5; 2,1E6)	1,1E6 (3,8E5; 1,8E6)	3,8E5 (0,0; 1,0E6)	1,9E6 (4,8E5; 3,0E6)	2,1E6 (1,6E6; 3,2E6)
PEtOH 20:1_20:1	7,9E5 (2,8E5; 1,8E6)	7,8E5 (1,7E5; 2,0E6)	1,9E5 (0,0; 5,0E5)	9,7E5 (1,9E5; 2,1E6)	2,6E6 (1,2E6; 5,1E6)
LPC 0-16:0	7,8E4 (5,9E4; 4,8E5)	8,6E4 (8,0E3; 2,4E5)	1,4E4 (0,0; 2,7E5)	8,7E4 (2,8E4; 3,8E5)	3,8E5 (1,3E5; 1,1E6)
TG 0-18:0_16:0_18:1	1,1E5 (0,0; 1,0E6)	1,7E5 (6,0E4; 4,5E5)	9,5E4 (7,7E4; 4,3E5)	1,7E5 (3,6E4; 5,6E5)	6,6E5 (2,0E5; 1,8E6)
PE P-16:0/20:4	2,2E6 (5,0E5; 4,2E6)	2,2E6 (5,0E5; 4,2E6)	7,4E5 (0,0; 1,8E6)	2,6E6 (7,9E5; 4,2E6)	4,1E6 (2,6E6; 7,5E6)
PE P-16:0/22:6	1,4E6 (1,6E5; 1,7E6)	5,3E5 (2,1E5; 1,7E6)	2,2E5 (0,0; 6,1E5)	7,6E5 (3,6E5; 1,5E6)	1,5E6 (6,8E5; 2,3E6)
SM d18:0/16:0	5,6E5 (0,0; 7,9E6)	3,0E6 (5,6E5; 4,9E6)	5,6E5 (2,0E5; 2,7E6)	2,7E6 (1,3E5; 4,1E6)	5,6E6 (2,9E6; 1,0E7)
SM d18:1/20:0	1,0E5 (4,9E4; 2,8E5)	5,9E4 (8,1E3; 9,4E4)	1,4E4 (0,0; 4,9E4)	5,0E4 (9,6E3; 1,9E5)	4,6E4 (2,5E4; 1,3E5)
SM d20:0/22:0	6,9E4 (6,0E4; 1,0E5)	8,5E4 (1,2E4; 1,1E5)	5,5E4 (5,6E3; 8,2E4)	6,3E4 (2,1E4; 1,2E5)	7,8E4 (4,0E4; 1,2E5)
TG 10:0_8:0_8:0	4,1E5 (1,9E5; 6,9E5)	4,6E5 (9,1E4; 1,3E6)	2,8E5 (9,8E4; 1,1E6)	2,9E5 (1,4E5; 1,0E6)	9,7E4 (7,5E4; 1,0E5)
TG 14:0_16:0_16:1	4,4E5 (0,0; 1,6E6)	5,2E5 (2,4E5; 1,4E6)	3,7E5 (1,2E5; 8,5E5)	6,5E5 (2,1E5; 1,3E6)	1,3E6 (8,5E5; 2,4E6)
TG 16:0_16:0_18:0	5,1E5 (0,0; 3,8E6)	9,1E5 (3,7E5; 2,0E6)	5,3E5 (3,9E4; 1,2E6)	8,5E5 (3,7E5; 2,0E6)	3,1E6 (2,0E6; 5,3E6)

Таблица 4 / Table 4

Уровни липидов в соскобах, использованных для построения моделей в режиме отрицательных ионов, в относительных единицах при каждом диагнозе, Me (Q₁; Q₃)

Lipid levels in scraping samples used to construct negative ion models, relative units for each diagnosis, Me (Q₁; Q₃)

Липиды / Lipids	NILM	Цервицит / Cervicitis	LSIL	HSIL	РШМ / Cervical cancer
Cer-NP t18:1/24:1	5,1E4 (0,0; 1,8E5)	3,0E4 (1,3E4; 1,5E5)	8,4E4 (1,4E4; 2,7E5)	2,3E4 (0,0; 2,8E5)	5,9E4 (2,6E4; 1,4E5)
CL 16:0_16:0_16:1_18:1	5,7E5 (0,0; 1,2E5)	4,4E5 (9,9E4; 6,9E5)	3,7E5 (9,9E4; 6,2E5)	4,8E5 (1,4E5; 8,0E5)	1,0E6 (6,1E5; 1,7E6)
HexCer-AP t20:2/24:0	8,1E4 (0,0; 7,0E5)	1,3E5 (5,5E4; 8,3E5)	3,4E5 (5,5E4; 5,8E5)	2,1E5 (1,4E4; 4,5E5)	6,8E4 (2,2E4; 2,8E5)
LPC 18:1	0,0 (0,0; 1,7E6)	1,5E5 (8,9E4; 5,5E5)	1,4E5 (0,0; 3,3E5)	1,2E5 (0,0; 2,7E5)	1,0E5 (0,0; 4,4E5)
LPC 18:2	0,0 (0,0; 1,2E5)	1,7E5 (1,3E5; 6,3E5)	4,7E5 (1,3E5; 9,3E5)	5,3E5 (0,0; 7,8E5)	1,4E5 (0,0; 2,9E5)
OxCL 16:0_16:0_16:1(OOH)_18:1	4,4E4 (0,0; 7,0E5)	1,3E5 (6,1E4; 4,1E5)	1,2E5 (6,1E4; 5,4E5)	1,3E5 (5,8E5; 3,2E5)	2,5E5 (1,2E5; 3,6E5)
OxCL 18:1_18:2_18:3(OOH)2_20:4	8,8E5 (6,8E5; 1,5E6)	5,3E5 (2,3E5; 1,6E6)	5,0E5 (2,3E5; 8,4E5)	8,1E5 (2,6E5; 2,0E6)	1,2E6 (8,4E5; 2,2E6)
OxCL 18:1_18:2_20:3_20:4(OOH)	6,1E4 (7,2E3; 1,3E5)	8,1E4 (3,2E4; 1,7E5)	5,7E4 (3,1E4; 9,6E4)	9,3E4 (3,7E4; 2,2E5)	1,9E5 (1,3E5; 4,1E5)
OxCL 22:6_22:6_22:6(OOH)_22:6(OOH)	1,1E5 (5,6E4; 2,1E5)	8,2E4 (4,3E4; 2,1E5)	5,0E4 (4,1E4; 9,0E4)	9,1E5 (4,9E4; 2,9E5)	2,0E5 (1,1E5; 5,9E5)
OxPC 16:0_14:0(CHO)	1,7E5 (2,3E4; 3,1E5)	1,6E5 (7,0E4; 3,7E5)	1,1E5 (6,6E4; 2,4E5)	1,4E5 (7,1E4; 5,0E5)	3,8E5 (1,6E5; 8,4E5)
OxPC 16:0_14:1(COOH)	8,6E5 (1,8E5; 1,5E6)	3,7E5 (2,0E5; 1,4E6)	2,5E5 (8,6E4; 5,8E5)	7,8E5 (2,2E5; 1,9E6)	2,7E6 (1,0E6; 4,8E6)
OxPC 18:1_16:1(OH)	6,1E4 (0,0; 3,8E5)	1,5E5 (5,4E4; 4,2E5)	1,3E5 (5,4E4; 3,0E5)	2,5E5 (5,3E4; 3,3E5)	2,9E5 (1,4E5; 5,9E5)
OxPG 18:0_20:3(20)	9,9E5 (0,0; 2,5E6)	1,1E6 (3,6E5; 1,6E6)	7,1E5 (3,5E5; 1,2E6)	1,4E6 (4,0E5; 2,8E6)	3,9E6 (1,3E6; 6,7E6)
PC 16:0_18:1	3,0E6 (0,0; 5,4E6)	2,9E6 (6,3E5; 4,5E6)	1,5E6 (6,3E5; 2,5E6)	2,4E6 (7,8E5; 6,1E6)	7,2E6 (3,8E6; 1,5E7)
PC 16:0_18:2	2,9E6 (6,1E5; 4,4E6)	2,0E6 (7,9E5; 4,7E6)	1,5E6 (7,9E5; 2,9E6)	2,9E6 (9,8E5; 8,6E6)	8,7E6 (3,5E6; 2,0E7)

Липиды / Lipids	NILM	Цервицит / Cervicitis	LSIL	HSIL	РШМ / Cervical cancer
PC 16:0_22:6	9,8E4 (5,9E4; 1,6E5)	1,2E5 (6,2E3; 3,2E5)	6,0E4 (2,4E4; 1,2E5)	7,0E4 (5,2E4; 6,9E5)	2,5E5 (1,3E5; 1,1E6)
PC 18:1_18:1	2,0E6 (0,0; 5,1E6)	2,2E6 (7,2E5; 3,2E6)	1,4E6 (6,9E5; 2,5E6)	2,9E6 (8,2E5; 5,7E6)	7,8E6 (2,8E6; 1,4E7)
PC 18:1_18:2	1,7E6 (4,4E4; 2,6E6)	1,1E6 (3,8E5; 2,4E6)	8,2E5 (3,2E5; 1,5E6)	1,6E6 (5,5E5; 3,3E6)	4,1E6 (1,7E6; 7,1E6)
PC 18:1_20:0	1,3E6 (0,0; 1,7E4)	1,1E6 (1,9E5; 1,7E6)	6,7E5 (1,9E5; 1,3E6)	8,7E5 (3,5E5; 1,8E6)	2,2E6 (1,3E6; 3,4E6)
PC 18:2_18:2	5,1E5 (1,3E5; 1,4E6)	3,9E5 (0,0; 1,6E6)	3,8E5 (0,0; 5,5E5)	4,1E5 (3,4E5; 1,3E6)	1,5E6 (4,7E5; 4,3E6)
PC 0-16:0/16:0	2,8E5 (0,0; 5,8E5)	4,9E5 (2,4E5; 8,3E5)	4,2E5 (2,1E5; 5,8E5)	3,8E5 (4,8E4; 1,1E6)	1,6E6 (6,0E5; 3,1E6)
PE P-16:0/22:6	1,2E6 (0,0; 1,6E6)	3,8E5 (1,6E5; 1,2E6)	2,1E5 (1,6E5; 5,0E5)	6,0E5 (2,2E5; 1,2E6)	8,2E5 (4,3E5; 2,5E6)
PE P-16:0/16:1	0,0 (0,0; 1,2E6)	1,4E5 (1,1E5; 4,4E5)	1,5E5 (1,0E5; 5,9E5)	2,4E5 (2,9E4; 3,6E5)	1,8E5 (6,8E4; 4,9E5)
SM d16:0/18:1	3,9E6 (0,0; 8,8E6)	3,2E6 (1,1E6; 6,1E6)	3,1E6 (1,1E6; 5,4E6)	3,6E6 (1,2E6; 6,6E6)	7,5E6 (4,9E6; 1,6E7)
SM d16:0/18:2	6,8E4 (0,0; 1,5E5)	1,1E5 (7,6E4; 2,0E5)	8,4E4 (2,7E4; 1,6E5)	9,6E4 (0,0; 2,7E5)	5,3E5 (2,2E5; 1,0E6)
SM d20:0/14:0	3,6E5 (0,0; 2,0E6)	3,1E5 (1,5E5; 7,5E5)	2,0E5 (0,0; 5,0E5)	1,6E5 (0,0; 7,2E5)	6,7E5 (3,2E5; 3,2E6)
SM d22:0/18:1	9,1E5 (2,0E5; 1,0E6)	6,2E5 (7,2E4; 1,3E6)	6,1E5 (7,1E4; 1,1E6)	8,8E5 (2,5E5; 1,6E6)	1,7E6 (5,7E5; 2,4E6)
SM d22:0/20:3	2,5E5 (7,2E4; 4,1E5)	2,5E5 (3,0E4; 3,6E5)	2,0E5 (4,5E4; 2,9E5)	2,6E5 (6,0E4; 7,8E5)	1,0E6 (4,3E5; 2,3E6)
SM d22:1/20:0	4,8E5 (0,0; 9,5E5)	4,4E5 (1,3E5; 9,6E5)	6,0E5 (1,3E4; 7,9E5)	6,8E5 (2,8E5; 8,3E5)	8,0E5 (4,1E5; 1,5E6)
SM d24:0/18:0	4,0E5 (0,0; 1,3E6)	5,3E5 (1,5E5; 9,2E5)	4,0E5 (1,5E5; 7,3E5)	3,7E5 (1,5E5; 9,3E5)	9,7E5 (4,4E5; 2,0E6)
SM d24:0/18:1	2,2E6 (3,2E4; 3,1E6)	1,8E6 (3,2E5; 3,1E6)	1,3E6 (3,5E5; 2,3E6)	1,5E6 (6,3E5; 3,6E6)	3,9E6 (2,0E6; 5,9E6)
SM d24:1/18:1	1,4E6 (3,4E5; 2,0E6)	8,7E5 (9,4E4; 1,8E6)	8,3E5 (2,5E5; 1,6E6)	1,3E6 (5,2E5; 3,9E6)	3,9E6 (1,4E6; 6,0E6)
SM d26:0/18:1	1,8E4 (0,0; 6,9E5)	7,6E5 (4,2E5; 4,9E6)	1,1E5 (4,9E4; 3,7E5)	1,6E5 (7,4E4; 3,7E5)	1,1E5 (3,2E4; 3,4E5)

При изучении холестерина эфиров в режиме положительных ионов выявлены падение их уровней относительно воспаления при LSIL и HSIL ($p = 0,008$ и $p = 0,02$ для CE 18:1 и CE 24:1 соответственно при LSIL и $p = 0,02$ для CE 24:1 при HSIL) и повышение — при РШМ ($p < 0,001$ для CE 18:1). Обнаружено также, что в сравнении с показателями при воспалении при LSIL понижаются уровни фосфатидилхолинов и сфингомиелинов ($p = 0,001$ для PC 16:0_22:6 и $p = 0,04$ для PC 16:1_18:2, $p = 0,004$ для SM d18:0/16:0 и $p = 0,01$ для SM d18:1/22:0), а при РШМ растут уровни фосфатидилхолинов ($p < 0,001$ и $p = 0,02$ для PC 14:0_16:0 и PC 16:0_16:0 соответственно) и триглицеролов ($p < 0,001$ и $p = 0,02$ для TG 16:0_16:0_18:0 и TG 14:0_16:0_16:1 соответственно) (см. табл. 3).

В режиме отрицательных ионов четко определяется рост уровней фосфатидилхолинов ($p < 0,001$) и сфингомиелинов ($p < 0,001$ для SM d22:0/20:3 и SM d24:1/18:1, $p = 0,02$ для SM d20:0/14:0) при РШМ относительно таковых при воспалении (см. табл. 4).

Рост уровней фосфатидилхолинов и сфингомиелинов относительно LSIL характерен как для HSIL ($p = 0,002$ для

PC 16:0_22:6 и PC 14:0_16:0, $p = 0,02$ для SM d18:1/20:0), так и для РШМ ($p < 0,001$ для PC 16:0_18:1, LPC 22:3 и PC 16:0_20:5, $p = 0,02$ для SM d20:0/22:0). К липидным маркерам, характеризующим различия между HSIL и РШМ, относятся липидные эфиры ($p = 0,03$ и $p = 0,04$ для LPC 0-16:0 и PE P-16:0/20:4 соответственно) и сфингомиелины ($p = 0,009$ для SM d16:0/18:1 и SM d22:0/20:3, $p = 0,02$ для SM d18:0/16:0), чьи уровни растут при раке (см. табл. 3, 4).

На основе построенных дискриминационных моделей, чьи характеристики приведены в таблице 5, были построены классификационные модели в режимах положительных (модель 1) и отрицательных (модель 2) ионов и модель 3, для которой использовались дискриминационные модели в обоих режимах (табл. 6). Точность первой и второй моделей составила 70% и 71% соответственно, точность третьей модели — 79%. Метод продемонстрировал высокую прогностическую ценность для дифференциальной диагностики хронического цервицита и РШМ относительно NILM.

Характеристики дискриминационных моделей на основе логистической регрессии, полученные в ходе кросс-валидации

Features of discriminatory models based on the logistic regression obtained from cross validation

Режимы ионов / Ion modes	Модель / Model	AUC	Порог / Threshold	Чувствительность / Sensitivity	Специфичность / Specificity
Режим положительных ионов / Positive ion mode	NILM/цервицит / NILM/cervicitis	0,89 [0,79–1,00]	0,97	1	0,67
	NILM/LSIL	0,93 [0,85–1,00]	0,96	1	0,57
	NILM/HSIL	0,68 [0,46–0,89]	0,81	1	0,44
	NILM/РШМ / NILM/cervical cancer	0,94 [0,87–1,00]	0,99	1	0,80
	цервицит/LSIL / cervicitis/ LSIL	0,81 [0,70–0,93]	0,13	0,74	0,95
	цервицит/HSIL / cervicitis/ HSIL	0,63 [0,46–0,81]	0,46	0,61	0,73
	цервицит/РШМ / cervicitis/ cervical cancer	0,90 [0,76–1,00]	0,99	1	0,85
	LSIL/HSIL	0,68 [0,52–0,84]	0,37	0,67	0,75
	LSIL/РШМ / LSIL/cervical cancer	0,89 [0,71–0,98]	0,01	0,91	0,88
HSIL/РШМ / HSIL/cervical cancer	0,95 [0,85–1,00]	0,99	1	0,86	
Режим отрицательных ионов / Negative ion mode	NILM/цервицит / NILM/cervicitis	0,81 [0,56–1,00]	0,49	0,93	0,86
	NILM/LSIL	0,78 [0,56–1,00]	0,50	0,91	0,71
	NILM/HSIL	0,81 [0,66–1,00]	0,48	0,89	0,75
	NILM/РШМ / NILM/cervical cancer	0,75 [0,40–1,00]	0,99	0,87	0,63
	цервицит/LSIL / cervicitis/ LSIL	0,65 [0,51–0,79]	0,51	0,67	0,63
	цервицит/HSIL / cervicitis/ HSIL	0,82 [0,67–0,95]	0,15	0,64	0,87
	цервицит/РШМ / cervicitis/ cervical cancer	0,94 [0,86–1,00]	0,01	0,92	0,96
	LSIL/HSIL	0,64 [0,48–0,81]	0,39	0,56	0,73
	LSIL/РШМ / LSIL/cervical cancer	0,89 [0,73–0,99]	0,99	0,95	0,89
HSIL/РШМ / HSIL/cervical cancer	0,77 [0,63–0,92]	0,27	0,76	0,76	

Таблица 6 / Table 6

Характеристики итоговых классификационных моделей, полученные в ходе кросс-валидации

Features of the final classification models obtained from cross validation

Режимы ионов / Ion modes	Реальный/поставленный диагноз / Actual/established diagnosis	NILM	Цервицит / Cervicitis	LSIL	HSIL	РШМ / Cervical cancer
Режим положительных ионов / Positive ion mode	NILM	7 (0,37)	0	0	1	0
	цервицит / cervicitis	2	21 (0,72)	4	2	0
	LSIL	4	2	24 (0,80)	2	0
	HSIL	6	6	2	4 (0,40)	1
	РШМ / cervical cancer	0	0	0	1	22 (0,96)
Режим отрицательных ионов / Negative ion mode	NILM	7 (0,88)	1	0	0	0
	цервицит / cervicitis	0	21 (0,72)	3	5	0
	LSIL	0	7	17 (0,65)	7	1
	HSIL	0	0	6	13 (0,50)	0
	РШМ / cervical cancer	1	0	0	1	22 (0,96)
Оба режима / Both modes	NILM	8 (0,89)	0	0	0	0
	цервицит / cervicitis	0	23 (0,82)	2	4	0
	LSIL	0	5	23 (0,74)	4	0
	HSIL	1	0	6	12 (0,57)	0
	РШМ / cervical cancer	0	0	0	1	22 (1,00)

Примечание. В скобках указано значение прогностической ценности.

Note. Prognostic value is given in parentheses.

ОБСУЖДЕНИЕ

Холестериновые эфиры и холестерол накапливаются в макрофагах [13], которые отвечают за поглощение умерших клеток. Ранее на примере рака почки было показано, что в раковых клетках нарушается холестеринный метаболизм [14]. Нейтральная сфингомиелиназа, обеспечивающая разложение сфингомиелинов на керамиды и фосфат холина, является опухолевым супрессором и участвует в активации сигналов, связанных с воспалительными процессами [15, 16]. Фосфатидилхолины связаны с процессом канцерогенеза [17, 18]. А.М. Porcari и соавт. продемонстрировали разницу в уровнях керамидов и метаболитов сфингозина в нормальных тканях ШМ и тканях с поражением HSIL+, а также потенциальную пригодность этих соединений для различения нормы и HSIL+ по анализу липидома тканей [19]. М.Е. Некрасовой и соавт. фосфатидилхолины и сфингомиелины предложены для дифференциальной диагностики неопластических поражений при масс-спектрометрическом анализе биопсийного материала ШМ [20].

Итоговая модель из представленного нами исследования имеет более высокую специфичность относительно РШМ, чем модели, построенные на основе иммуноцитохимического анализа с применением белков p16/Ki-67, микроРНК и ДНК ВПЧ [21]. Следует отметить также, что вышеупомянутые мето-

ды основаны на использовании соединений, связанных с ВПЧ и неопластическими преобразованиями, и это затрудняет дифференцирование поражений с малой и отсутствующей вирусной нагрузкой (LSIL/цервицит/NILM). Высокий диагностический потенциал по различению NILM и SIL имеют также модели на основе липидов-маркеров сыворотки крови [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный анализ липидного профиля методом масс-спектрометрии позволяет провести дифференциальную диагностику плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (HSIL) и рака шейки матки (РШМ) относительно поражений низкой степени (LSIL, цервицит) и нормы (NILM). Диагностическая панель липидома эпителия шейки матки у пациенток с HSIL и РШМ характеризуется преобладанием липидов групп фосфатидилхолинов и сфингомиелинов, а также холестеринных эфиров. Примененный в работе неинвазивный метод продемонстрировал высокую прогностическую ценность для дифференциальной диагностики воспаления и РШМ относительно NILM, а также среднюю прогностическую ценность в отношении LSIL. Полученные нами результаты свидетельствуют о высокой информативности метода масс-спектрометрии для ранней диагностики предраковых заболеваний и РШМ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bruni L., Albero G., Serrano B. et al.; ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019. 315 p. URL: <https://hpcventre.net/statistics/reports/XWX.pdf> (дата обращения — 20.03.2021).
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред.; МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.; 2018. 250 с. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow; 2018. 250 p. (in Russian)].
3. Lee M.H., Finlayson S.J., Gukova K. et al. Outcomes of Conservative Management of High Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Young Women. *J. Low. Genit. Tract Dis.* 2018; 22(3): 212–8. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000399
4. Alanbay I., Öztürk M., Firatlıgil F.B. et al. Cytohistological discrepancies of cervico-vaginal smears and HPV status. *Ginekologia Polska.* 2017; 88(5): 235–8. DOI: 10.5603/GP.a2017.0044
5. Gupta R., Hariprasad R., Dhanasekaran K. et al. Reappraisal of cytology-histology correlation in cervical cytology based on the recent American Society of Cytopathology Guidelines (2017) at a cancer research centre. *Cytopathology.* 2019; 31(1): 53–8. DOI: 10.1111/cyt.12774
6. Crothers B.A., Ghofrani M., Zhao C. et al. Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion or High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion? Concordance Between the Interpretation of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion and High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in Papanicolaou Tests: Results From the College of American Pathologists PAP Education Program. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019; 143(1): 81–5. Epub. 2018 Aug. 22. DOI: 10.5858/arpa.2018-0003-CP
7. Ouh Y.-T., Park J.J., Kang M. et al. Discrepancy between Cytology and Histology in Cervical Cancer Screening: a Multicenter Retrospective Study (KGOG 1040). *J. Korean Med. Sci.* 2021; 36(24): e164. DOI: 10.3346/jkms.2021.36.e164
8. Некрасова М.Е., Стародубцева Н.Л., Чаговец В.В. и др. Липидомика: новые перспективы поиска маркеров неоплазий. *Акушерство и гинекология.* 2017; 3: 34–40. [Nekrasova M.E., Starodubtseva N.L., Chagovets V.V. et al. Lipidomics: New perspectives on search for markers of neoplasia. *Obstetrics and Gynecology.* 2017; 3: 34–40. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2019.11.40-45
9. Cheng F., Wen Z., Feng X. et al. A serum lipidomic strategy revealed potential lipid biomarkers for early-stage cervical cancer. *Life Sciences.* 2020; 260(123): 118489.
10. Khan I., Nam M., Kwon M. et al. LC/MS-Based Polar Metabolite Profiling Identified Unique Biomarker Signatures for Cervical Cancer and Cervical Intraepithelial Neoplasia Using Global and Targeted Metabolomics. *Cancers (Basel).* 2019; 11(4): 511. DOI: 10.3390/cancers11040511

11. Тоноян Н.М., Токарева А.О., Чаговец В.В. и др. Возможности диагностики миомы матки и ее рецидива по липидному анализу плазмы крови. *Акушерство и гинекология.* 2019; 11: 136–51. [Tonoyan N.M., Tokareva A.O., Chagovets V.V. et al. Possibilities for predicting uterine myoma by plasma lipidomic analysis. *Obstetrics and Gynecology.* 2019; 11: 136–51. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2019.11.136-151
12. Koelmel J.P., Kroeger N.M., Ulmer C.Z. et al. LipidMatch: an automated workflow for rule-based lipid identification using untargeted high-resolution tandem mass spectrometry data. *BMC Bioinformatics.* 2017; 18(1): 1–11. DOI: 10.1186/s12859-017-1744-3
13. Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *J. Cell. Mol. Med.* 2016; 20(1): 17–28. DOI: 10.1111/jcmm.12689
14. Gebhard R.L., Clayman R.V., Prigge W.F. et al. Abnormal cholesterol metabolism in renal clear cell carcinoma. *J. Lipid Res.* 1987; 28(10): 1177–84. DOI: 10.1016/s0022-2725(20)38606-5
15. Shamseddine A.A., Airola M.V., Hannun Y.A. Roles and regulation of neutral sphingomyelinase-2 in cellular and pathological processes. *Adv. Biol. Regul.* 2015; 57: 24–41. Epub. 2014 Oct. 27. DOI: 10.1016/j.jbior.2014.10.002
16. Hannun Y.A., Obeid L.M. Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018; 19(3): 175–91. Epub. 2017 Nov. 22. DOI: 10.1038/nrm.2017.107
17. Zeisel S.H., Canty D.J. Choline phospholipids: molecular mechanisms for human diseases: A meeting report. *J. Nut. Biochem.* 1993; 4(5): 258–63.
18. Podo F. Tumour phospholipid metabolism. *NMR Biomed.* 1999; 12(7): 413–39. DOI: 10.1002/(sici)1099-1492(199911)12:7<413::aid-nbm587>3.0.co;2-u
19. Porcari A.M., Negrão F., Tripodi G.L. et al. Molecular Signatures of High-Grade Cervical Lesions. *Front. Oncol.* 2018; 8: 99. DOI: 10.3389/fonc.2018.00099
20. Некрасова М.Е., Чаговец В.В., Стародубцева Н.Л. и др. Липидные маркеры неопластической трансформации эпителия шейки матки при заболеваниях, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология.* 2018; 4: 64–70. [Nekrasova M.E., Chagovets V.V., Starodubtseva N.L. et al. Lipid markers of cervical epithelium neoplastic transformation in HPV-associated diseases. *Obstetrics and Gynecology.* 2018; 4: 64–70. (in Russian)]. DOI: 10.18565/aig.2018.4.64-70
21. Frega A., Pavone M., Sesti F. et al. Sensitivity and specificity values of high-risk HPV DNA, p16/ki-67 and HPV mRNA in young women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) or low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019; 23(24): 10672–7. DOI: 10.26355/eurrev_201912_19765

Поступила / Received: 11.05.2021
 Принята к публикации / Accepted: 17.07.2021