

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-93-97>



Информативность использования определения высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода на локальном уровне в качестве дифференциальных критериев Н-SIL и рака шейки матки

Е.В. Каюкова^{1,*}, Т.Е. Белокриницкая¹, А.М. Зиганшин², В.А. Мудров¹

¹ Читинская государственная медицинская академия, Россия, Чита

² Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Каюкова Елена Владимировна, e-mail: elena_pochta22@mail.ru

Каюкова Елена Владимировна — к.м.н., доцент, кафедра онкологии, orcid.org/0000-0001-5231-9273

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета и факультета дополнительного профессионального образования, orcid.org/0000-0002-5447-4223

Зиганшин Айдар Миндиярович — к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, orcid.org/0000-0001-5474-108

Мудров Виктор Андреевич — к.м.н., кафедра акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов, orcid.org/0000-0002-5961-5400

Аннотация

Введение. Известные сложности цитологической диагностики состояния эпителия шейки матки определяют возможные дефекты дифференциального поиска плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (Н-SIL) и рака шейки матки. **Цель исследования:** определить информативность изучения локальных величин высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода в качестве дифференциальных маркеров Н-SIL и рака шейки матки. **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ ранее полученных нами данных по изучению спектра высших жирных кислот в биоптатах шейки матки у первичных больных Н-SIL и раком шейки до лечения. Исследуемые группы: I клиническая группа — 30 больных с Н-SIL, II клиническая группа — 45 первичных пациенток с плоскоклеточным РШМ I стадии. Статистические методы исследования: ROC-анализ, расчет чувствительности (Se), специфичности (Sp) и точности (Ac). **Результаты.** Молекулярные дифференциальные маркеры РШМ среди высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода: локальные пороговые значения $C_{15:0}$ — менее или равное 1,91 %/клетка (Se = 0,81; Sp = 0,84; Ac = 0,83; AUC = 0,81), $C_{15:1}$ — менее или равное 1,72 %/клетка (Se = 0,96; Sp = 0,91; Ac = 0,92; AUC = 0,96), $C_{17:0}$ — менее или равное 2,95 %/клетка (Se = 0,94; Sp = 0,93; Ac = 0,97; AUC = 0,97), $C_{17:1}$ — менее или равное 1,11 %/клетка (Se = 0,96; Sp = 0,98; Ac = 0,96; AUC = 1,0), $C_{19:0}$ — более или равное 1,17 %/клетка (Se = 1,0; Sp = 1,0; Ac = 1,0; AUC = 1,0). **Обсуждение.** Известно, что в опухолевых клетках протекает атипичный метаболизм, в том числе атипичный метаболизм высших жирных кислот с накоплением аналогов с нечетным числом атомов углерода. В статье изучены возможности использования локальных величин высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода в качестве дифференциальных молекулярных критериев Н-SIL и рака шейки матки. **Заключение.** Полученные данные указывают на возможность использования $C_{19:0}$ для диагностики Н-SIL и рака шейки матки.

Ключевые слова: рак шейки матки, плоскоклеточные интраэпителиальные поражения, высшие жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода, газово-жидкостная хроматография, молекулярные методы диагностики, молекулярные маркеры

Для цитирования: Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Зиганшин А.М., Мудров В.А. Информативность использования определения высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода на локальном уровне в качестве дифференциальных критериев Н-SIL и рака шейки матки. Креативная хирургия и онкология. 2022;12(2):93–97. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-93-97>

Informativity of Locally Estimated Odd-Numbered Higher Fatty Acids for Differential Diagnosis of HSIL and Cervical Cancer

Elena V. Kayukova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Oncology, orcid.org/0000-0001-5231-9273

Tatyana E. Belokrinitskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Honoured Worker of Medicine of the Russian Federation, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Pediatrics, Faculty of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0002-5447-4223

Aidar M. Ziganshin — Cand. Sci. (Med.), Department of Obstetrics and Gynecology with a course of Advanced Professional Education, orcid.org/0000-0001-5474-108

Victor A. Mudrov — Cand. Sci. (Med.), Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of General Medicine, Faculty of Dentistry, orcid.org/0000-0002-5961-5400

Elena V. Kayukova^{1,*}, Tatyana E. Belokrinitskaya¹, Aidar M. Ziganshin², Victor A. Mudrov¹

¹ Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* Correspondence to: Elena V. Kayukova, e-mail: elena_pochta22@mail.ru

Abstract

Background. Current issues in the cytological assessment of cervical epithelium can hamper differential diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and cervical cancer. **Aim.** To determine the informativity of locally estimated values of odd-numbered higher fatty acids as differential markers in HSIL and cervical cancer. **Materials and methods.** Previous original data on the higher fatty acids content in cervical biopsy of primary pre-treatment HSIL and cervical cancer patients were analysed retrospectively. The study cohorts: clinical cohort I — 30 HSIL patients; clinical cohort II — 45 primary stage I squamous cervical cancer patients. Statistical methods included the analyses of ROC curves, sensitivity (Se), specificity (Sp) and accuracy (Ac). **Results.** Among all odd-numbered higher fatty acids, the following molecular markers (local thresholds) are differential for cervical cancer: $C_{15:0} \leq 1.91\%$ /cell (Se = 0.81; Sp = 0.84; Ac = 0.83; AUC = 0.81); $C_{15:1} \leq 1.72\%$ /cell (Se = 0.96; Sp = 0.91; Ac = 0.92; AUC = 0.96); $C_{17:0} \leq 2.95\%$ /cell (Se = 0.94; Sp = 0.93; Ac = 0.97; AUC = 0.97); $C_{17:1} \leq 1.11\%$ /cell (Se = 0.96; Sp = 0.98; Ac = 0.96; AUC = 1.0); $C_{19:0} \leq 1.17\%$ /cell (Se = 1.0; Sp = 1.0; Ac = 1.0; AUC = 1.0). **Discussion.** Tumour cells are known to possess atypical metabolism, which produces large amounts of higher fatty acids with odd numbers of carbon atoms. The study focused on the value of locally estimated odd-numbered higher fatty acids as differential molecular markers in HSIL and cervical cancer. **Conclusion.** The results suggest that $C_{19:0}$ estimates are applicable in diagnosis of HSIL and cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, squamous intraepithelial lesions, odd-numbered higher fatty acids, gas-liquid chromatography, molecular diagnostic methods, molecular markers

For citation: Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Ziganshin A.M., Mudrov V.A. Informativity of locally estimated odd-numbered higher fatty acids for differential diagnosis of HSIL and cervical cancer. *Creative Surgery and Oncology*. 2022;12(2):93–97. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2022-12-2-93-97>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время дифференциальная диагностика предрака (плоскоклеточного интраэпителиального поражения высокой степени (H-SIL)) и рака шейки матки (РШМ) осуществляется путем анализа результатов кольпоскопической картины шейки матки, цитологического и гистологического исследований [1, 2]. Известно, что результаты цитологического исследования эпителия шейки матки и гистологического исследования биоптата шейки матки не всегда позволяют выявить РШМ по результатам однократного исследования, что может быть обусловлено как дефектами забора биологического материала, так и биологическими особенностями рака — опухолевой гетерогенностью [1–4]. Между тем несвоевременная диагностика РШМ приводит к прогрессированию заболевания, необходимости проведения агрессивных методик лечения, худшему прогнозу и снижению качества жизни. Поэтому

актуальными являются исследования по поиску дифференциальных молекулярных маркеров цервикальной патологии.

Высшие жирные кислоты (ВЖК) являются необходимыми субстратами для регуляции жизнедеятельности здоровой клетки. Известно, что в канцерогенезе патофизиологическая роль ВЖК многогранна и определяется как ко-, так и антиканцерогенным действием [5]. Коканцерогенное действие ВЖК проявляется их участием в атипичном метаболизме, в активации ряда сигнальных каскадов, регулирующих гиперпролиферацию, дедифференцировку, гиперэкспрессию ряда коканцерогенных белков, поддерживающих опухолевую прогрессию, химио-, радиорезистентность, в антиапоптотическом действии, иммуносупрессивном эффекте, в модификации опухолевого микроокружении [5, 6]. Антиканцерогенная роль предшественников ВЖК обусловлена их участием в реакциях

перекисного окисления липидов, проапоптотическим действием, блокированием некоторых сигнальных ядерных путей и др. [5–7].

Клиническое значение ВЖК в первую очередь определяется возможностью использования таргетных препаратов, направленных на их метаболизм. В частности, известны следующие мишени: синтаза ВЖК, стеароил-СоА десатураза, АТФ-цитрат-лиаза, ацетил-коэнзим А карбоксилаза (АСС). Ранее нами была выявлена диагностическая ценность некоторых ВЖК для обнаружения онкологической патологии шейки матки [5].

Ранее мы установили, что в клетках РШМ протекает атипичный метаболизм ВЖК с образованием нечетных аналогов, что нехарактерно для здоровых эпителиальных клеток шейки матки и Н-SIL [8].

Цель исследования: определить информативность исследования локальных величин высших жирных кислот с нечетным числом атомов углерода в качестве дифференциальных маркеров Н-SIL и РШМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ ранее полученных нами данных по изучению спектра ВЖК с нечетным числом атомов углерода в биоптатах шейки матки методом газожидкостной хроматографии у первичных больных Н-SIL и РШМ до лечения. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 44 заседания от 9 ноября 2012 года).

Критерии включения в исследование:

- морфологически верифицированный диагноз цервикальной Н-SIL по результатам гистологического исследования инцизионных биоптатов шейки матки согласно гистологической классификации степени тяжести цервикального интраэпителиального поражения;
- морфологически верифицированный диагноз РШМ Ia1, Ib2 стадий, подтвержденный гистологически согласно требованиям международной гистологической классификации ВОЗ 2014 г.;
- полное обследование и клиническое стадирование с учетом Клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», «Рак шейки матки», утвержденными в 2020 г.;
- репродуктивный возраст.

Исследуемые группы:

I клиническая группа — 30 больных с Н-SIL. Средний возраст составил $30,0 \pm 6,2$ года.

II клиническая группа — 45 первичных пациенток с плоскоклеточным РШМ Ia1, Ib2 стадий. Средний возраст составил $37,0 \pm 9,8$ года.

При выполнении статистического анализа авторы учитывали требования для рукописей, подаваемых в биомедицинские журналы, и рекомендации «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [9].

Пороговое значение анализируемого параметра определялось путем проведения ROC-анализа. В качестве

независимых переменных служили уровни молекулярных показателей, в качестве переменных отклика — клинические диагнозы, где «0» обозначало наличие Н-SIL степени, а «1» — наличие РШМ. После преобразования всех изучаемых количественных переменных в номинальные относительно пороговых значений проводился анализ с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для оценки силы связи использовался критерий Крамера (V). Оценка значимости различий номинальных величин выполнена путем расчета относительного риска. Статистическая значимость p оценивалась исходя из значений 95 % доверительного интервала.

Качество исследуемых диагностических маркеров оценивалось путем расчета чувствительности (Se), специфичности (Sp) и точности (Ac).

Сравнение информативности исследуемых маркеров проводилось путем оценки площади под ROC-кривой (AUC). Интерпретация показателя AUC проводилась по экспертной шкале (с учетом 95 % доверительного интервала), согласно которой при значении, находящемся в пределах интервала 0,9–1,0, качество модели оценивалось как отличное; 0,8–0,9 — очень хорошее; 0,7–0,8 — хорошее; 0,6–0,7 — среднее; 0,5–0,6 — неудовлетворительное.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (International Business Machines Corporation, license No. Z125-3301-14, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди насыщенных жирных кислот с нечетным числом атомов углерода локальные величины $C_{15:0}$, $C_{17:0}$, $C_{19:0}$ имеют диагностическое значение для дифференциальной диагностики Н-SIL и РШМ, при этом лучшим молекулярным маркером для этой цели является локальное содержание $C_{19:0}$ более или равное 1,2 %/клетка (Se = 1,0; Sp = 1,0; Ac = 1,0; AUC = 1,0) (табл. 1).

Локальное содержание $C_{15:1}$, менее или равное 1,72 %/клетка, и $C_{17:1}$, менее или равное 1,11 %/клетка, указывает на наличие РШМ в 91,1 и 97,8 % случаев соответственно (Se = 0,96; Sp = 0,91; Ac = 0,92; AUC = 0,96; Se = 0,96; Sp = 0,98; Ac = 0,96; AUC = 1,0).

На следующем этапе мы попытались выявить универсальный диагностический маркер для дифференциальной диагностики Н-SIL и РШМ путем проведения ROC-анализа среди установленных критериев.

Как видно из рисунка 1, наилучшим молекулярным критерием для дифференциальной диагностики является локальная пороговая величина $C_{19:0}$ более или равная 1,2 %/клетка (Se = 1,0; Sp = 1,0; Ac = 1,0; AUC = 1,0).

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье изучены возможности использования локальных величин ВЖК с нечетным числом атомов углерода в качестве дифференциальных молекулярных критериев Н-SIL и РШМ.

Жирные кислоты с нечетным числом атомов углерода не присущи здоровым тканям. Опубликованные

Параметр	Пороговое значение, %/клетка	Исследуемые группы H-SIL	Рак шейки матки	Тестовая статистика, df = 1	Сила связи	Относительный риск	Se	Sp	Ac	AUC	95 % ДИ для AUC	Значимость
C _{15:0}	≤1,91	18,9 % (10/53)	84,4 % (38/45)	$\chi^2 = 41,88$, $p < 0,001$	V = 0,65	23,3 (95 % ДИ 8,1–67,4)	0,81	0,84	0,83	0,81	0,77–0,91	$p < 0,001$
C _{15:1}	≤1,72	7,5 % (4/53)	91,1 % (41/45)	$\chi^2 = 0,84$, $p < 0,001$	V = 0,84	122,6 (95 % ДИ 29,6–533,5)	0,96	0,91	0,92	0,96	0,92–1,00	$p < 0,001$
C _{17:0}	≤2,95	5,7 % (3/53)	33,3 % (42/45)	$\chi^2 = 75,3$, $p < 0,001$	V = 0,88	233,3 (95 % ДИ 44,7–1217,5)	0,94	0,93	0,97	0,97	0,94–1,00	$p < 0,001$
C _{17:1}	≤1,11	5,7 % (3/53)	97,8 % (44/45)	$\chi^2 = 82,7$, $p < 0,001$	V = 0,92	733,3 (95 % ДИ 72,6–7308,2)	0,96	0,98	0,96	1,0	0,99–1,00	$p < 0,001$
C _{19:0}	≥1,17	0 % (0/30)	100 % (45/45)	$\chi^2 = 98,0$, $p < 0,001$	V = 1,0	NaN	1,0	1,0	1,0	1,0	1,00–1,00	$p < 0,001$

Таблица 1. Характеристика дифференциальных молекулярных маркеров H-SIL и рака шейки матки на основании изучения спектра ВЖК с нечетным числом атомов углерода в биоптатах шейки матки

Table 1. Properties of HSIL and cervical cancer differential molecular markers based on odd-numbered higher fatty acids content in cervical biopsy

по этому вопросу работы крайне немногочисленны [8–10] и подчеркивают необходимость дальнейших и более подробных исследований по участию жирных кислот с нечетным числом атомов в биохимических процессах, состоянии биологической мембраны клетки, а также их роли при различных патофизиологических состояниях, в том числе при неоплазиях.

Известно, что метаболизм ЖК с нечетным числом углеродных атомов возможен в эмбриональных тканях, в клетках с высоким пролиферативным потенциалом, а также в злокачественных опухолях с использованием короткоцепочечной жирной кислоты (КЖК) — пропионовой [8–11]. Ранее нами был установлен атипичный метаболизм ВЖК с накоплением аналогов с нечетным числом атомов углерода при РШМ [14].

C_{19:0}, вероятнее всего, является маркером опухолевого метаболизма, что подтверждено в серии экспериментальных работ [12].

Полученные результаты о возможности использования ВЖК с нечетным числом атомов углерода в качестве молекулярных дифференциальных маркеров в диагностике H-SIL и РШМ можно обосновать с патофизиологических воззрений участия насыщенных и ненасыщенных ВЖК в канцерогенезе. В частности, высокая доля насыщенных жирных кислот в структуре биологической мембраны опухолевой клетки изменяет ее физико-химические свойства, активирует ряд онкогенных белков, определяет устойчивость к химиопрепаратам, лучевым воздействиям, реакциям перекисного окисления липидов [13, 14].

Что касается мононенасыщенных аналогов, то известно, что локальный уровень последних повышен при многих видах опухолей. Данный факт можно объяснить тем, что в опухолевых клетках повышена активность фермента стеарил-КоА-десатуразы 1 (SCD1), участвующего в образовании мононенасыщенных жирных кислот. Повышенное содержание последних в мембране опухолевых клеток делает их более устойчивыми к реакциям перекисного окисления и создает возможность для выживания [15].

Следует отметить, что молекулярные пути участия ВЖК с нечетным числом атомов углерода остаются не изученными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены количественные отличия по локальному содержанию ВЖК с нечетным числом атомов углерода в цервикальном эпителии при H-SIL и РШМ. Определение порогового локального уровня C_{19:0} в биоптате шейки матки может быть использовано в качестве дополнительного метода лабораторной диагностики РШМ.

Выявленный молекулярный маркер поможет улучшить результат первичной диагностики H-SIL и РШМ с целью своевременной маршрутизации и оказания качественного лечения.

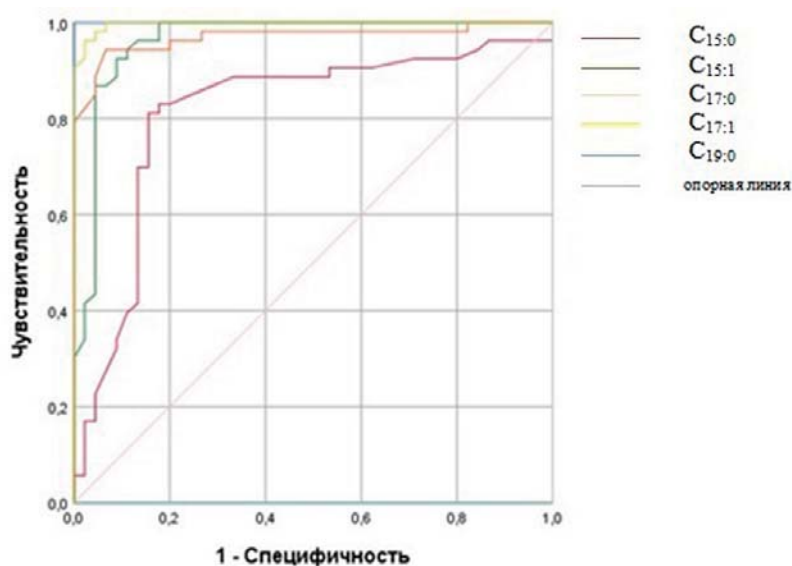


Рисунок 1. ROC-анализ дифференциальных диагностических маркеров среди ВЖК с нечетным числом атомов углерода для диагностики рака шейки матки

Figure 1. ROC analysis of odd-numbered higher fatty acid-based differential markers in diagnosis of cervical cancer

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

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

Sponsorship Data. This work was founded by the grant from the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists МК-6143.2018.7 (Agreement No.075-02-2018-547).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Jain M.A., Limaïem F. Cervical intraepithelial squamous cell lesion. [Updated 2022 May 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559075/>
- Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Джиджихия Л.К., Баранов И.И. и др. CIN II: современные направления в диагностике и лечении. Акушерство и гинекология. 2020;S1:18–25. DOI: 10.18565/aig.2020.1suppl.18-25
- Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Кузнецов И.Н. Ранняя диагностика основных локализаций рака органов репродуктивной системы у женщин: проблемы и перспективы. Доктор.Ру. 2018;2(146):6–9.
- Новик В.И. Уточняющая цитологическая диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки с использованием анализа микроизображений. Опухоли женской репродуктивной системы 2019;15(3):24–31. DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-24-31
- Koundouros N., Poulogiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. Br J Cancer. 2020;122(1):4–22. DOI: 10.1038/s41416-019-0650-z
- Tang Y., Zhou J., Hooi S.C., Jiang Y.M., Lu G.D. Fatty acid activation in carcinogenesis and cancer development: Essential roles of long-chain acyl-CoA synthetases. Oncol Lett. 2018;16(2):1390–6. DOI: 10.3892/ol.2018.8843
- Хышкитиев Б.С., Каюкова Е.В. Патогенетические аспекты участия жирных кислот в опухолевом процессе. Забайкальский медицинский вестник. 2013;2:166–81.
- Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Терешков П.П., Шолохов Л.Ф. Статус высших жирных кислот клеток экзоцервикса при дис- и неопластической трансформации. Фундаментальная и клиническая медицина. 2018;3(3):35–44. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-35-44
- 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
- Алимова Е.К., Аствацатурян А.Т. Метаболизм жирных кислот с нечетным числом атомов углерода. Украинский биохимический журнал. 1984;56(3):309–17
- Tagliamonte B., Tomassi G. Fatty acids with an odd number of carbon atoms: metabolic and nutritional aspects. S TA NU. 1976;6(1):7–12. PMID: 790523
- 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. DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-31-41
- Ferreri C., Sansone A., Ferreri R., Amézaga J., Tueros I. Fatty acids and membrane lipidomics in oncology: a cross-road of nutritional, signaling and metabolic pathways. Metabolites. 2020;10(9):345. DOI: 10.3390/metabo10090345
- Bergers G., Fendt S. The metabolism of cancer cells during metastasis. Nat Rev Cancer. 2021;21(3):162–80. DOI: 10.1038/s41568-020-00320-2
- Corn K.C., Windham M.A., Rafat M. Lipids in the tumor microenvironment: From cancer progression to treatment. Prog Lipid Res. 2020;80:101055. DOI: 10.1016/j.plipres.2020.101055
- Jain M.A., Limaïem F. Cervical intraepithelial squamous cell lesion. [Updated 2022 May 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559075/>
- Krasnopol'skiy V.I., Zarochentseva N.V., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Dzidzhikhia L.K., Baranov I.I., et al. Current diagnosis and treatment of CIN II. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020;S1:18–25 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.1suppl.18-25
- Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kuznetsov I.N. Early diagnosis of the most common female reproductive cancers: challenges and prospects. Doctor.Ru. 2018;2(146):6–9 (In Russ.).
- Novik V.I. Verification of cytological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using image analysis. Tumors of female reproductive system. 2019;15(3):24–31 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-24-31
- Koundouros N., Poulogiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. Br J Cancer. 2020;122(1):4–22. DOI: 10.1038/s41416-019-0650-z
- Tang Y., Zhou J., Hooi S.C., Jiang Y.M., Lu G.D. Fatty acid activation in carcinogenesis and cancer development: Essential roles of long-chain acyl-CoA synthetases. Oncol Lett. 2018;16(2):1390–6. DOI: 10.3892/ol.2018.8843
- Hyshkituev B.S., Kayukova E.V. The pathogenetic role of free fatty acids in tumorigenesis (literature review). Transbaikalian medical bulletin. 2013;2:166–81 (In Russ.).
- Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Sholokhov L.F., Tereshkov P.P. Fatty acid composition of precancerous cervical lesions and cervical cancer tissues. Fundamental and Clinical Medicine. 2018;3(3):35–44 (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-35-44
- 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
- Alimova E.K., Astvatsatur'ian A.T. Metabolism of fatty acids with an odd number of carbon atoms. Ukr Biokhim Zh. 1984;56(3):309–17 (In Russ.). PMID: 6464206
- Tagliamonte B., Tomassi G. Fatty acids with an odd number of carbon atoms: metabolic and nutritional aspects. S TA NU. 1976;6(1):7–12. PMID: 790523
- 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. Advances in Molecular Oncology. 2018;5(2):31–41 (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-31-41
- Ferreri C., Sansone A., Ferreri R., Amézaga J., Tueros I. Fatty acids and membrane lipidomics in oncology: a cross-road of nutritional, signaling and metabolic pathways. Metabolites. 2020;10(9):345. DOI: 10.3390/metabo10090345
- Bergers G., Fendt S. The metabolism of cancer cells during metastasis. Nat Rev Cancer. 2021;21(3):162–80. DOI: 10.1038/s41568-020-00320-2
- Corn K.C., Windham M.A., Rafat M. Lipids in the tumor microenvironment: From cancer progression to treatment. Prog Lipid Res. 2020;80:101055. DOI: 10.1016/j.plipres.2020.101055

REFERENCES

- Jain M.A., Limaïem F. Cervical intraepithelial squamous cell lesion. [Updated 2022 May 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559075/>
- Krasnopol'skiy V.I., Zarochentseva N.V., Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Dzidzhikhia L.K., Baranov I.I., et al. Current diagnosis and treatment of CIN II. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2020;S1:18–25 (In Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.1suppl.18-25
- Sukhikh G.T., Ashrafyan L.A., Kuznetsov I.N. Early diagnosis of the most common female reproductive cancers: challenges and prospects. Doctor.Ru. 2018;2(146):6–9 (In Russ.).
- Novik V.I. Verification of cytological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia using image analysis. Tumors of female reproductive system. 2019;15(3):24–31 (In Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-24-31
- Koundouros N., Poulogiannis G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer. Br J Cancer. 2020;122(1):4–22. DOI: 10.1038/s41416-019-0650-z
- Tang Y., Zhou J., Hooi S.C., Jiang Y.M., Lu G.D. Fatty acid activation in carcinogenesis and cancer development: Essential roles of long-chain acyl-CoA synthetases. Oncol Lett. 2018;16(2):1390–6. DOI: 10.3892/ol.2018.8843
- Hyshkituev B.S., Kayukova E.V. The pathogenetic role of free fatty acids in tumorigenesis (literature review). Transbaikalian medical bulletin. 2013;2:166–81 (In Russ.).
- Kayukova E.V., Belokrinitskaya T.E., Sholokhov L.F., Tereshkov P.P. Fatty acid composition of precancerous cervical lesions and cervical cancer tissues. Fundamental and Clinical Medicine. 2018;3(3):35–44 (In Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-35-44
- 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
- Alimova E.K., Astvatsatur'ian A.T. Metabolism of fatty acids with an odd number of carbon atoms. Ukr Biokhim Zh. 1984;56(3):309–17 (In Russ.). PMID: 6464206
- Tagliamonte B., Tomassi G. Fatty acids with an odd number of carbon atoms: metabolic and nutritional aspects. S TA NU. 1976;6(1):7–12. PMID: 790523
- 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. Advances in Molecular Oncology. 2018;5(2):31–41 (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2018-5-2-31-41
- Ferreri C., Sansone A., Ferreri R., Amézaga J., Tueros I. Fatty acids and membrane lipidomics in oncology: a cross-road of nutritional, signaling and metabolic pathways. Metabolites. 2020;10(9):345. DOI: 10.3390/metabo10090345
- Bergers G., Fendt S. The metabolism of cancer cells during metastasis. Nat Rev Cancer. 2021;21(3):162–80. DOI: 10.1038/s41568-020-00320-2
- Corn K.C., Windham M.A., Rafat M. Lipids in the tumor microenvironment: From cancer progression to treatment. Prog Lipid Res. 2020;80:101055. DOI: 10.1016/j.plipres.2020.101055