

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-4-299-310>

Оценка результатов поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии у женщин с доброкачественными и злокачественными заболеваниями эндометрия

В.М. Зуев¹, Д.В. Лысцев¹, Д.Н. Артемьев², Л.А. Братченко², В.И. Кукушкин³,
Т.А. Федорова⁴, О.А. Быстрых⁴, А.А. Ищенко⁵, А.В. Гилядова^{1,5}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация;

² Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева, Самара, Российская Федерация;

³ Институт физики твёрдого тела им. Ю.А. Осипяна (ИФТТ РАН), Черноголовка, Российская Федерация;

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Российская Федерация;

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр», Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Введение. Цель исследования — повышение эффективности ранней диагностики рака эндометрия у женщин и усовершенствование дифференциальной диагностики доброкачественных заболеваний и рака эндометрия с помощью анализа поверхностно-усиленного рамановского рассеяния плазмы крови.

Материалы и методы. Проведено исследование плазмы крови пациенток в возрасте 22–79 лет. В исследование включили 95 женщин. Всех пациенток разделили на 4 группы: в 1-ю группу вошли 29 женщин с аденокарциномой эндометрия, во 2-ю — 31 пациентка с полипом эндометрия, в 3-ю — 10 женщин с гиперплазией эндометрия; группу сравнения составили 25 здоровых женщин. Исследование плазмы крови проводили с помощью спектроскопии поверхностно-усиленного рамановского рассеяния (SERS — surface-enhanced Raman spectroscopy). Для каждого исследуемого образца плазмы крови фиксировали 3 спектра рамановского рассеяния. Спектральные значения исследуемого SERS-субстрата с высушенными образцами оценивали на экспериментальном стенде, состоящем из спектрометрической системы RL785 («Фотон-Био», Россия) на основе ПЗС-детектора, источника лазерного излучения с длиной волны 785 нм и микроскопа ADF U300 (ADF, Китай). С целью реализации эффекта поверхностного усиления рамановского сигнала от плазмы крови мы применили серебряный субстрат на основе высушенного коллоида серебра.

Результаты. Авторы выполнили оценку и определили спектральные особенности и специфические признаки, характерные для аденокарциномы, полипов и гиперплазии эндометрия. Выявлены спектральные и количественные отличия для каждой патологии, необходимые для дифференцированной диагностики патологических тканей. Точность оптической диагностики при разделении классов аденокарциномы эндометрия относительно контрольной группы и гиперплазии эндометрия для калибровочного и проверочного набора спектров составила 87 и 85%, соответственно (чувствительность 66%, специфичность 92% для проверочного набора спектров). Точность разделения классов контрольной группы относительно гиперплазии и аденокарциномы эндометрия составили 86 и 85%, а гиперплазии эндометрия относительно контрольной группы и аденокарциномы эндометрия — 81% для калибровочного и проверочного наборов спектров. Кроме этого, показано, что точность дифференциации аденокарциномы возрастает при разделении классов аденокарциномы и гиперплазии, включая полипы, и составила 93% для калибровочного набора спектров (чувствительность 96%, специфичность 90%) и 91% для проверочного набора (чувствительность 93%, специфичность 88%).

Заключение. Проведённое исследование показало возможность использования поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии для дифференциальной экспресс-диагностики рака эндометрия и доброкачественных патологических состояний.

Ключевые слова: плазма крови; полип; гиперплазия; аденокарцинома; поверхностно-усиленная рамановская спектроскопия (SERS); метод проекций на латентные структуры; метод дискриминантного анализа.

Как цитировать:

Зуев В.М., Лысцев Д.В., Артемьев Д.Н., Братченко Л.А., Кукушкин В.И., Федорова Т.А., Быстрых О.А., Ищенко А.А., Гилядова А.В. Оценка результатов поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии у женщин с доброкачественными и злокачественными заболеваниями эндометрия // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2023. Т. 10, № 4. С. 299–310. doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-4-299-310

Рукопись получена: 16.06.2023

Рукопись одобрена: 27.10.2023

Опубликована: 14.12.2023

DOI: <http://doi.org/10.17816/2313-8726-2023-10-4-299-310>

Surface-enhanced Raman spectroscopy in women with benign and malignant endometrial diseases

Vladimir M. Zuev¹, Dmitrii V. Lystsev¹, Dmitrii N. Artem'ev², Lyudmila A. Bratchenko², Vladimir I. Kukushkin³, Tat'yana A. Fedorova⁴, Oksana A. Bystrykh⁴, Anton A. Ishchenko⁵, Aida V. Gilyadova^{1,5}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medicine University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

² Samara National Research University, Samara, Russian Federation;

³ Osipyan Institute of Solid State Physics RAS (ISSP RAS), Chernogolovka, Russian Federation;

⁴ National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation;

⁵ National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center», Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. This study aimed to enhance early detection of endometrial cancer in women and distinguish benign conditions from endometrial cancer using surface-enhanced Raman scattering (SERS) analysis of blood plasma, thus increasing diagnostic efficacy.

Materials and methods. The study of blood plasma from 95 female patients aged 22–79 years was performed. The patients were divided into four groups: group 1 included 29 women with endometrial adenocarcinoma, group 2 included 31 patients with endometrial polyp, group 3 included 10 women with endometrial hyperplasia, and the comparison group consisted of 25 healthy women. Blood plasma was analyzed via SERS, with three Raman spectra recorded per sample. Spectral measurements of the SERS substrate were assessed using dried samples on an experimental bench equipped with the spectrometric system RL785 (LLC “Foton-Bio”, Russia), incorporating a CCD detector, laser radiation source with a wavelength of 785 nm, and ADF U300 microscope (ADF, China). A silver substrate composed of dried silver colloid was used to demonstrate the enhancement effect on the Raman signal from the surface of the blood plasma.

Results. Spectral and specific features that distinguish adenocarcinoma, polyps, and endometrial hyperplasia were identified and evaluated. Spectral and quantitative differences specific to each condition, which are crucial for the differential diagnosis of pathologic tissues, were also identified. The accuracy rates of the optical diagnostics in distinguishing endometrial adenocarcinoma from the control group and endometrial hyperplasia were 87% and 85%, respectively, for the calibration and verification spectral sets (where the sensitivity and specificity were 66% and 92% for the spectral verification set, respectively). The accuracy rates of distinguishing control from endometrial hyperplasia and endometrial adenocarcinoma were 86% and 85%, respectively, and the accuracy of distinguishing endometrial hyperplasia from control and endometrial adenocarcinoma was 81% for the calibration and verification sets of spectra. In addition, the study demonstrated improved accuracy in differentiating adenocarcinoma from hyperplasia, including polyps. The accuracy rate was 93% in the calibration set of spectra, with sensitivity and specificity of 96% and 90%, whereas in the validation set, it was 91%, with sensitivity and specificity of 93% and 88%, respectively.

Conclusions. The study demonstrated the potential use of SERS for differentiating expression patterns in endometrial cancer from those in benign conditions.

Keywords: adenocarcinoma; blood plasma; discriminant analysis; latent structure projection; polyp; hyperplasia; surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS).

To cite this article:

Zuev VM, Lystsev DV, Artem'ev DN, Bratchenko LA, Kukushkin VI, Fedorova TA, Bystrykh OA, Ishchenko AA, Gilyadova AV. Surface-enhanced Raman spectroscopy in women with benign and malignant endometrial diseases. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2023;10(4):299–310. (In Russ). doi: 10.17816/2313-8726-2023-10-4-299-310

Received: 16.06.2023

Accepted: 27.10.2023

Published: 14.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

Ключевой этап диагностики у женщин заболеваний любых органов репродуктивной системы, связанных с тканевыми изменениями — воспалительных, дистрофических, пограничных, опухолевых и других — это гистологическое (патоморфологическое) исследование. Истинное соответствие диагнозу и правомерность заключения зависят от субъективного мнения и решения специалиста-патоморфолога и определяются уровнем эксперта, его знаниями, опытом работы и т. д. Клинические случаи часто бывают сложными, вызывают трудности в постановке диагноза, спорными, сомнительными, требуют сторонней консультации специалистов более высокого уровня. Вместе с тем судьба пациентки часто всецело зависит от врача-патоморфолога.

Наличие высокоточного и одновременно независимо от эксперта метода патоморфологической диагностики — «оптической биопсии» тканей, позволило бы избежать многих проблем в этом направлении и правильно определять тактику ведения пациентов.

Доброкачественные заболевания эндометрия (полипы эндометрия — ПЭ, гиперплазия эндометрия — ГЭ) в настоящее время представляют собой одну из наиболее часто встречаемых патологий у гинекологических больных [1]. Многие рассматривают их как определённый «фон» для дальнейшей трансформации клеток, служащий началом атипического процесса. Особое значение ПЭ и ГЭ имеют для женщин, планирующих беременность (как естественным путём, так и в программах ВРТ). Как правило, акушеры-гинекологи стараются удалить ПЭ, ГЭ до беременности. При наличии внутриматочной патологии пациентки в программу ВРТ не допускаются. Удаление ПЭ, ГЭ путём кюретажа сопровождается выраженной травмой эндометрия с последующим потенциальным воспалительным процессом и снижением структурно-функционального потенциала эндометрия.

Среди доброкачественных заболеваний эндометрия наиболее часто встречаемой патологией являются полипы (21,7–27,3%). По данным литературы, полипы эндометрия редко встречаются в молодом возрасте [2], а в перименопаузе и постменопаузе их число возрастает в два раза: 45,0–53,8%. Кроме того, частота выявления полипов с признаками малигнизации составляет 3,57% [3]. Результаты исследований показывают, что риск малигнизации полипов выше у пациенток в постменопаузе и у пациенток с аномальными маточными кровотечениями [3]. Гиперплазию эндометрия без атипии выявляют у 4–10% пациенток, и она имеет склонность к рецидивированию [4]. По данным исследователей, общая заболеваемость гиперплазией эндометрия составила 144 случая на 100 000 женщин [5]. При этом заболеваемость гиперплазией эндометрия без атипии чаще всего встречается у пациенток в возрасте от 50 до 54 лет (от 142 до 213 на 100 000 женщин), а гиперплазия эндометрия

с атипией чаще всего встречается у пациенток в возрасте от 60 до 64 лет (56 на 100 000 женщин) [6]. По данным А.Д. Карпина и соавт., с 2010 по 2020 год рак эндометрия занимает первое место среди опухолей органов репродуктивной системы у женщин, а заболеваемость раком эндометрия в Российской Федерации увеличилась на 28,79% [7]. Необходимо отметить, что рак тела матки стоит на 3-м месте по частоте встречаемости среди всех онкологических заболеваний у женского населения — 8,0% [7]. Пик заболеваемости приходится на возраст от 60 до 70 лет, но по последним данным рак тела матки «молодеет» и в 2,0–5,0% случаев его выявляют у пациенток до 40 лет и моложе [8].

Патологические состояния эндометрия часто протекают без какой-либо специфической клинической картины, что затрудняет диагностику данных состояний. «Золотым стандартом» диагностики доброкачественных заболеваний эндометрия до сих пор считается гистероскопия с отдельным диагностическим выскабливанием и последующим гистологическим исследованием. Эта диагностическая манипуляция является высокоинвазивным вмешательством, степень травматизации тканей при этом во многом зависит от квалификации врача. Качество гистологического заключения также во многом зависит от человеческого фактора: объём забора тканей эндометрия, субъективность оценки гистологических препаратов. Расхождения в гистологических заключениях встречаются даже у патологоанатомов экспертного уровня, а иммуногистохимические исследования дорого стоят, и их выполнение не всегда возможно [9]. По данным Е.Н. Поляковой и соавт., 7% заключений, полученных в результате отдельного диагностического выскабливания, не информативны, а расхождение диагнозов встречается у 30,6–71,9% больных [10]. Исходя из того, что отдельное диагностическое выскабливание имеет недостаточную диагностическую ценность и представляет собой высокоинвазивный метод, сопряжённый с интра- и/или послеоперационными осложнениями, эксперты рекомендуют не применять данный метод диагностики у пациенток репродуктивного возраста.

Учитывая вышеизложенное, считаем целесообразной и необходимой разработку нового высокоэффективного и высокоточного, практически не инвазивного и экономически малозатратного диагностического метода ранней и доклинической дифференциальной диагностики рака эндометрия и его доброкачественных заболеваний.

Данное исследование проводилось совместно с экспертными сотрудниками физических лабораторий и подразделений ИФТТ РАН (Черноголовка) и Самарского университета. Для диагностики патологий эндометрия мы провели анализ спектров поверхностно-усиленного рамановского рассеяния плазмы крови пациенток с различными заболеваниями эндометрия и группы сравнения. Одновременно выполнили многомерный анализ большого массива спектральных данных с использованием метода

проекций на латентные структуры и дискриминантного анализа. Стоит отметить, что этот метод диагностики — недорогой, быстровыполнимый, высокоточный и малоинвазивный.

Известны исследования, показывающие возможность применения объёмной и поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии для диагностики злокачественных образований [11–13]. В 2015 году с помощью рамановской спектроскопии сравнили группу добровольцев с интактным мочевым пузырем и группу пациентов с подтверждённым диагнозом рака мочевого пузыря, точность разделения составила 96% [14]. В 2021 году Д.Н. Артемьев и соавт. провели анализ тканей предстательной железы с выделением двух групп пациентов: с доброкачественной гиперплазией и раком предстательной железы. Точность распределения составила от 80 до 100% [15]. До настоящего времени опубликовано незначительное количество исследований, в которых приведены данные по изучению тканей эндометрия при помощи рамановской спектроскопии [16]. В этих исследованиях авторы использовали лазерное излучение с длиной волны 1064 нм. В нашей работе при исследовании плазмы крови авторы выбрали источник лазерного излучения с длиной волны 785 нм. Пациенток разделили на 3 группы: 25 образцов плазмы крови пациенток группы сравнения, 29 образцов — аденокарцинома и 41 образец — доброкачественные заболевания эндометрия (31 образец плазмы крови от пациенток с полипом эндометрия и 10 — от пациенток с гиперплазией эндометрия). В ранее опубликованных научных исследованиях при изучении таких нозологических форм описанный диагностический метод не использовался.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рамановская спектроскопия — широко обсуждаемый и перспективный метод морфологической диагностики тканей. Этот тип оптической спектроскопии основан на взаимодействии лазерного излучения с веществом и детектировании оптического отклика от вещества в виде рамановского рассеяния света с помощью матричных фотодетекторов. При взаимодействии лазерного излучения и вещества в спектре рассеянного света появляются спектральные компоненты, сдвинутые относительно частоты зондирующего лазерного излучения на соответствующие частоты внутримолекулярных колебаний. Эти частотные сдвиги проявляются в спектре и однозначно определяют химическую структуру вещества.

Регистрацию и анализ результатов поверхностно-усиленного рамановского рассеяния плазмы крови осуществляли с использованием серебряных наночастиц и микроскопической системы. Проводилось исследование микрорамановских спектральных характеристик с поверхностным усилением для образцов плазмы. Анализ спектральных характеристик анализируемого SERS-субстрата проводили на экспериментальном стенде, состоящем

из спектрометрической системы Объектив LMPlan с RL785 («Фотон-Био», Россия) на основе ПЗС-детектора, источника лазерного излучения с длиной волны 785 нм и микроскопа ADF U300 (ADF, Китай) с 50-кратным увеличением, он использовался для фокусировки излучения на образце и сбора рассеянного излучения. Диаметр лазерного пятна в фокусе составлял 5 мкм. Спектры регистрировали в спектральном диапазоне 380–1800 см⁻¹ со спектральным разрешением 6–8 см⁻¹. Предел допускаемого относительного среднего квадратического отклонения измерения волновых чисел составлял не более 1%. Мощность лазерного излучения составляла 20 мВт. Параметры регистрации спектров были следующими: время экспозиции — 2 секунды, число усреднений — 10. Регистрацию спектров осуществляли с помощью программы EnSpectr. Непосредственно перед регистрацией спектральных характеристик исследуемого образца плазмы производили предварительную запись окружающего фонового сигнала. После этого фоновую составляющую автоматически вычитали из последующих регистрируемых спектров образца.

В качестве материала субстрата для достижения эффекта поверхностного усиления рамановского сигнала плазмы использовали серебряный субстрат на основе высушенного раствора коллоидного серебра. Коллоидный раствор серебра получали восстановлением из водного раствора нитрата серебра цитратом натрия при температуре 95°C в течение 20 минут. Спектр поглощения полученного коллоидного раствора серебра имеет максимум поглощения при 410 нм с полушириной 40 нм, что, согласно ряду экспериментальных исследований зависимости спектра поглощения от геометрических характеристик наночастиц серебра, соответствует сферическим наночастицам диаметром 30–40 нм. Для формирования более сложных и крупных структур полученный коллоидный раствор объёмом 20 мл наносится на алюминиевую фольгу площадью 75 мм × 25 мм и сушится при комнатной температуре до полного высыхания. В результате высыхания на фольге формируются агломераты серебряных частиц. Полученный субстрат представляет собой агломераты сферических частиц размером около 200 нм.

В спектральные исследования вошли не все имеющиеся образцы биожидкостей, так как многие из них были для этого не предназначены в связи с гемолизом крови (нарушение техники забора биоматериала и индивидуальные особенности гемостаза пациентов), малым объёмом образца или густой консистенцией. В итоге для SERS-анализа плазмы крови сформировали следующие группы: контроль (25 образцов плазмы крови), полип (31 образец плазмы) и гиперплазия эндометрия (10 образцов), которые объединили в одну группу, и аденокарцинома эндометрия (29 образцов плазмы). Для каждого образца регистрировали 3 спектра рамановского рассеяния.

В спектральные исследования включили 95 образцов плазмы крови, взятой у пациенток в возрасте от 22 до 79 лет. Все женщины дали письменное

информированное согласие на участие в исследовании. Для подтверждения диагноза у всех пациенток проводили гистологическое исследование тканей эндометрия. Данные ткани были получены либо во время раздельного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии, либо иссечение тканей проводили непосредственно после гистерэктомии. В группу контроля включили 25 пациенток в возрасте от 22 до 40 лет без клинико-лабораторных признаков патологии эндометрия. Гистологическое подтверждение отсутствия патологии эндометрия стало возможным благодаря гистероскопии и раздельному диагностическому выскабливанию по поводу полипа цервикального канала у 19/25 (76%) пациенток и первичного бесплодия у 6/25 (24%) пациенток.

Во 2-ю группу мы включили 10 пациенток в возрасте от 28 до 63 лет с гистологически подтверждённым диагнозом «гиперплазия эндометрия» и 31 пациентку в возрасте от 28 до 63 лет с гистологически подтверждённым диагнозом «полип эндометрия». Из них 12/41 (29%) пациенток пришли на приём к гинекологу с жалобами на аномальное маточное кровотечение, а у 29/41 (71%) пациенток патологию эндометрия заподозрили по данным планового УЗИ органов малого таза. Диагностическую пайпель-биопсию эндометрия в условиях амбулатории выполнили у 10 пациенток, но гистологическое подтверждение патологии эндометрия получено лишь у 3/10 (30%).

В 3-ю группу вошли 29 пациенток в возрасте от 51 до 79 лет с подтверждённым диагнозом высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия, все женщины находились в постменопаузе. У 10/29 (34%) пациенток диагностировали рак *in situ*, а у 19/29 (66%) пациенток — опухоль с инвазией менее половины толщины миометрия (T1a). С жалобами на аномальное маточное кровотечение обратились 22/29 (76%) пациентки, а у 7/29 (24%) пациенток патологию эндометрия заподозрили во время планового УЗИ органов малого таза. Стоит отметить, что 15 из 19 пациенток (79%) с инвазией опухоли в миометрий предъявляли жалобы на аномальное маточное кровотечение. Пациентки, включённые в исследуемые группы, не принимали гормональные препараты в течение 12 месяцев, у них не были диагностированы острые инфекционные заболевания и обострения хронических соматических заболеваний. Кроме того, мы не включили в исследование 4-х пациенток с первично-множественным раком, так как подтверждённые онкологические заболевания, первично локализующиеся не в эндометрии, относятся к критериям невключения.

Перед введением внутривенной анестезии кровь в объёме 4 мл отбирали в центрифужные вакуумные пробирки для гематологических исследований с ЭДТА-K2. В течение 30 минут после забора биологической жидкости плазму крови отделяли центрифугированием при 3500 об/мин в течение 5 мин. Полученную плазму в объёме 1 мл при помощи автоматического дозатора переносили в стерильную пробирку без наполнителя и замораживали

при температуре -18°C . В последующем для каждого образца регистрировали 3 спектра рамановского рассеяния.

Основной метод повышения производительности статистических моделей — это оптимальный выбор стратегии предварительной обработки спектральных данных. Задача предварительной обработки заключается в выделении компоненты, представляющей ценность для дальнейшего анализа, посредством устранения сторонних компонент, шумов, корректировки дрейфа базовой линии и нормализации сигнала [17]. Поэтому перед применением мультивариативного анализа регистрируемые спектральные данные плазмы избавляли от шума методом Савицкого-Голея [17], а от фонового излучения — коррекцией опорной и базовой линий с использованием метода асимметричных наименьших квадратов Baseline Correction with Asymmetric Least Squares — baseline ALS [18].

Предобработанные спектральные характеристики плазмы крови, обладающие многомерностью и мультиколлинеарностью, проанализировали с использованием метода дискриминантного анализа посредством проекции на латентные структуры (PLS-DA). Комбинация мультивариативного анализа на основе PLS и поверхностно-усиленной рамановской спектроскопии — мощный аналитический инструмент, демонстрирующий стабильность и перспективы анализа плазмы и сыворотки крови человека для дискриминации пациентов по стадиям брюшного тифа [19], для классификации пациентов по наличию/отсутствию колоректального рака и предраковых новообразований [20], для дискриминации пациентов по степени тяжести почечной недостаточности [21]. Метод PLS-DA является распространённым подходом хемометрического анализа спектральных данных сыворотки и плазмы крови.

В нашем исследовании каждому образцу плазмы соответствует априорная информация о принадлежности к определённой группе. Таким образом, данные проанализировали посредством обучения с учителем. На основе регистрируемых волновых характеристик интенсивности рамановских спектров составляли матрицу, где каждому образцу присваивали значение 1, 2 или 3, в зависимости от принадлежности классу контроля: группа сравнения (1), гиперплазия и полип эндометрия (2) или аденокарцинома эндометрия (3). Применение алгоритма SIMPLS позволяет вычислять факторы PLS непосредственно как линейные комбинации исходных переменных. Факторы PLS определяются таким образом, чтобы максимизировать критерий ковариации при соблюдении определённых ограничений ортогональности и нормализации. Во избежание переобучения оценка устойчивости метода анализа экспериментальных данных и выбор оптимальных параметров были реализованы на основе k -кратной кросс-валидации ($k=7$). Кросс-валидация — это широко используемый метод для оценки качества модели при анализе спектральных данных. Общая процедура заключается в разделении данных на подмножества для обучения и тестирования. Обучение — это процесс подбора модели,

а тестирование — процесс проверки подобранной модели путём измерения ошибки прогноза. Обучающий и тестовый наборы не пересекаются, поэтому данные тестирования для оценки модели не используются при подборе модели.

Во избежание переоценки какой-либо из исследуемых групп моделью необходимо обеспечить анализ равнообъёмных выборок. Для этого из общего набора данных случайным образом отбирали по 21 спектру для каждой анализируемой группы. На основе отобранных данных строилась классификационная модель. Процесс отбора равнообъёмных выборок с последующим построением модели таким образом повторяли 5 раз. Итоговая характеристика классификации получена на основе усреднения результатов по 5 построенным моделям. В качестве параметров, характеризующих построенную модель классификации, использованы чувствительность, специфичность, точность и кривая ошибок (ROC-кривая). Метод PLS-DA позволил выявить спектральные особенности классов, связанные с наличием соединений и молекул, определяемых в качестве маркеров заболеваний эндометрия. Все методы предобработки и многомерный анализ реализовали в программном обеспечении R. Определение принадлежности рамановских пиков к определённым классам веществ выполняли с помощью базы данных рамановских спектров биологических тканей [22–24].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования авторы получили спектральные картины для контрольной группы в сравнении с группой гиперплазии и полипа эндометрия и группой аденокарциномы эндометрия (рис. 1).

При изучении усреднённых спектров поверхностно-усиленного рамановского рассеяния плазмы крови выделили следующие спектральные полосы: 596 см^{-1} (фосфатидилинозитол); 640 см^{-1} (C–S растяжение и C–C скручивание в тирозине); 726 см^{-1} (C–S колебания в белках, CH_2 , аденин, гипоксантин, коэнзим А); 766 см^{-1} (сжатие пиримидинового кольца); 815 см^{-1} (растягивающие колебания C–C–O, L-серин, глутатион, пролин, гидроксипролин, тирозин, растяжение PO_2 в нуклеиновых кислотах); 891 см^{-1} (изгибные колебания C–O–H, сахарид, глутатион, D-галактозамин); 933 см^{-1} (пролин, гидроксипролин); 956 см^{-1} (растягивающие колебания C–C, альфа-спираль, пролин, валин); 1527 см^{-1} (каротиноид); 1004 см^{-1} (фенилаланин); 1055 см^{-1} (C–C растяжение в липидах, коллаген); 1132 см^{-1} (тирозин, D-манноза); 1208 см^{-1} , 1265 см^{-1} и 1276 см^{-1} (амид III, L-триптофан, фенилаланин); 1314 см^{-1} (CH_3 , CH_2 -скручивание в коллагене, растягивающие колебания, растягивающие колебания C–H оснований нуклеиновых кислот); 1477 см^{-1} (CH_2 , коллаген, фосфолипиды, дизоксирибоза); 1617 см^{-1} (триптофан, фенилаланин, тирозин).

Общие спектральные полосы для групп с полипом и гиперплазией: 858 см^{-1} (тирозин, коллаген); 917 см^{-1} и 974 см^{-1} (растягивающие колебания C–C: альфа-спираль, пролин, валин); 1080 см^{-1} (растягивающие колебания C–N: коллаген; фосфатные колебания: фосфодиэфирные группы в нуклеиновых кислотах) [25–29]. Полоса на 1242 см^{-1} принадлежит группе с полипами, она характерна колебанию амида III, для двух остальных групп полоса отсутствует. Полоса 1418 см^{-1} — колебание CH_2 [13] в липидах, она характерна для группы с полипами, для контрольной группы смещена в 1416 см^{-1} , а для группы с гиперплазией отсутствует. Исследуемые группы можно также обнаружить не только по смещению полос, но и по интенсивности, наиболее показательными стали полосы на 465 см^{-1} , 536 см^{-1} , 816 см^{-1} , 996 см^{-1} , 1055 см^{-1} , 1132 см^{-1} и 1208 см^{-1} .

Распределение важности переменных поверхностно-усиленных рамановских спектров плазмы (рис. 2) в классификации образцов по патолого-ассоциированному признаку представляет возможность разделить группы по наиболее значимым полосам.

Мы выявили значимые рамановские пики, такие как 724 см^{-1} (сгибательные колебания C–H, аденин), 740 см^{-1} (тимин, урацил), 1015 см^{-1} (колебания фенильного кольца), 1055 см^{-1} (пролин), 1132 см^{-1} (D-манноза), 1211 см^{-1} (колебания фенильного кольца), 1337 см^{-1} (CH_2 -колебания пролина, пуриновые основания ДНК), 1391 см^{-1} (триптофан), 1453 см^{-1} (изгиб CH_2 в белках), 1580 см^{-1} (пиримидиновое кольцо и белки гемоглобина). Пик комбинационного рассеяния 724 см^{-1} соответствует сгибательным колебаниям C–H аденина, а пик 740 см^{-1} соответствует азотистым основаниям, таким как тимин и урацил. По данным литературы, изменения интенсивности этих пиков указывают на аномальный метаболизм оснований ДНК и РНК в сыворотке крови [30]. Выявлены также изменения интенсивности пика 1015 см^{-1} , данные изменения имеют наибольшее значение для выделения класса полипов, при этом по усреднённым спектрам видно увеличение интенсивности рамановского рассеяния для полипов в этой полосе. Это может быть связано с угловыми колебаниями фенильного кольца из-за более высокого содержания фенилаланина [31]. Более интенсивное значение рамановского пика 1132 см^{-1} , который отражает содержание D-маннозы в сыворотке крови, может быть связано с нарушением процессов гликолиза и окисления пировиноградной кислоты (цикл Кребса) [32]. Пик 1211 см^{-1} так же, как и пик 1015 см^{-1} , вероятно связан с колебаниями фенильного кольца из-за более высокого содержания фенилаланина.

В результате построения аналитической модели с помощью метода PLS-DA для дальнейшей оценки эффективности модели классификации PLS-LDA создали ROC-кривые и произвели дифференциацию образцов с аденокарциномой относительно группы контроля и группы гиперплазий, в которую включили полипы (рис. 3). Точность дифференцировки аденокарциномы эндометрия

Рис. 1. Усреднённые обработанные спектры поверхностно-усиленного рамановского рассеяния плазмы крови от образцов пациенток с гиперплазией и полипом эндометрия, а также аденокарциномой эндометрия в сравнении с контрольной группой.

Fig. 1. Averaged processed spectra of surface-enhanced Raman scattering of blood plasma from samples of patients with endometrial hyperplasia and polyp, as well as endometrial adenocarcinoma in comparison with the control group.

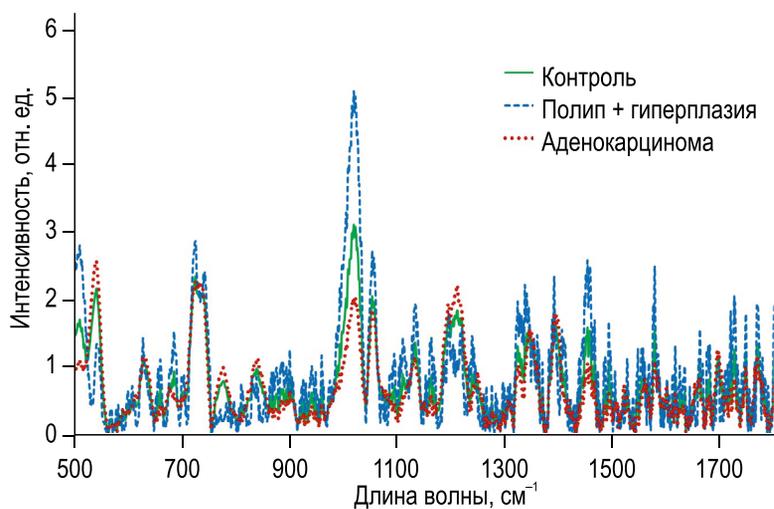
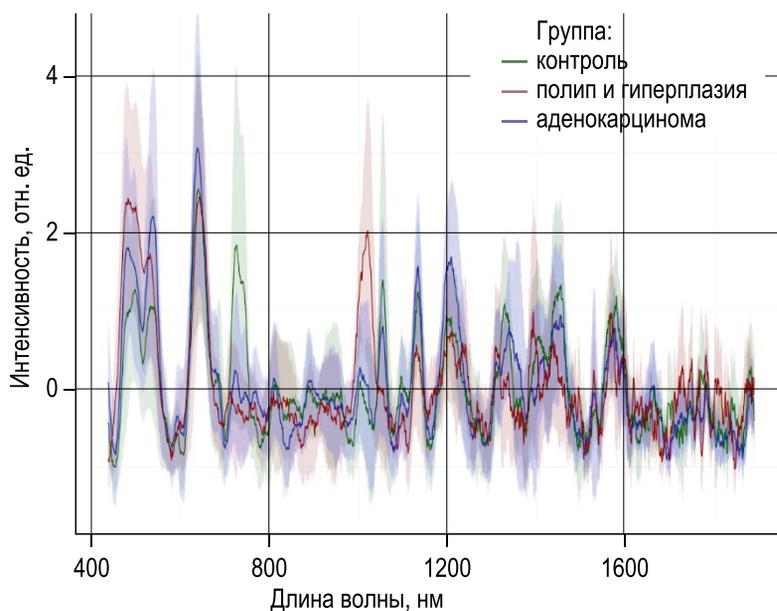
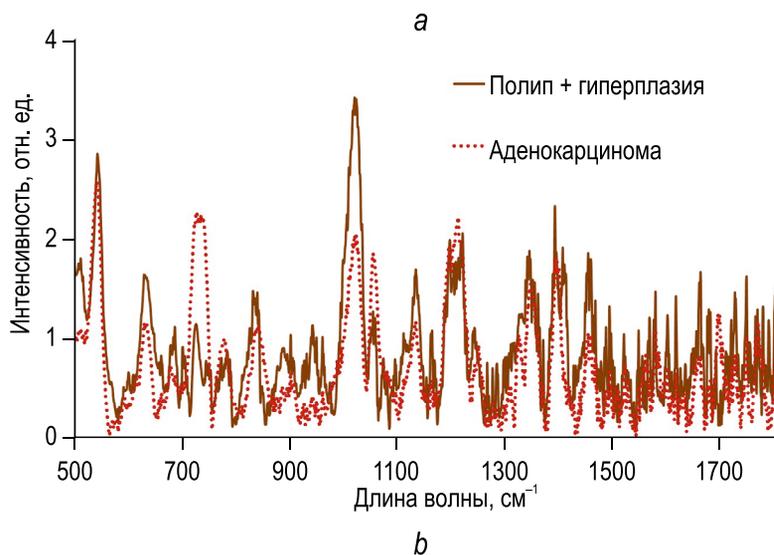


Рис. 2. Распределение важности переменных поверхностно-усиленных рамановских спектров плазмы крови в классификации образцов по патолого-ассоциированному признаку при реализации методов анализа экспериментальных данных на основе PLS-DA:

a — классы: контроль, полип + гиперплазия, аденокарцинома; *b* — классы: полип + гиперплазия, аденокарцинома.

Fig. 2. Distribution of the importance of variables of surface-enhanced Raman plasma spectra in the classification of samples by pathologic-associated trait in the implementation of methods for analyzing experimental data based on PLS-DA:

a — classes: control, polyp + hyperplasia, adenocarcinoma; *b* — classes: hyperplasia, adenocarcinoma.



относительно контрольной группы и группы гиперплазии и полипа эндометрия для калибровочного и проверочного набора составила 87 и 85%, соответственно (чувствительность 66%, специфичность 92% для проверочного набора).

Точность разделения контрольной группы относительно группы гиперплазии и полипа эндометрия, а также группы аденокарциномы эндометрия составили 86 и 85%, а группы гиперплазии и полипа эндометрия относительно

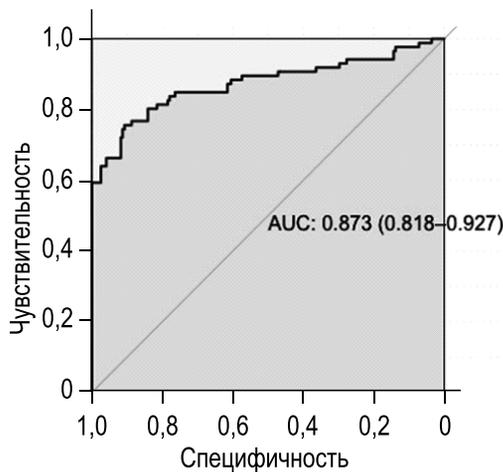


Рис. 3. Точность дифференцировки аденокарциномы эндометрия относительно контрольной группы и группы гиперплазия эндометрия + полип эндометрия.

Fig. 3. The accuracy of differentiation of endometrial adenocarcinoma relative to the control group and the group of endometrial hyperplasia + endometrial polyp.

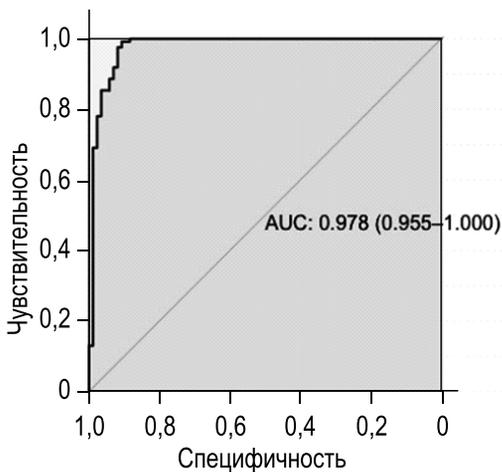


Рис. 4. Точность дифференцировки аденокарциномы эндометрия относительно группы гиперплазия эндометрия + полип эндометрия (без контрольной группы).

Fig. 4. The accuracy of differentiation of endometrial adenocarcinoma relative to the group of endometrial hyperplasia + endometrial polyp (without the control group).

контрольной группы и группы аденокарциномы эндометрия — 81% для калибровочного и проверочного наборов. При этом точность разделения классов аденокарциномы и гиперплазии эндометрия (включая полипы эндометрия) составила 93% для калибровочного набора (чувствительность 96%, специфичность 90%) и 91% для проверочного набора (чувствительность 93%, специфичность 88%), рис. 4.

В 2020 году группа учёных провела исследование патологий эндометрия с использованием инфракрасной спектроскопии с ослабленным полным отражением и преобразованием Фурье (ATR-FTIR). В исследовании приняли участие 652 женщины, которых разделили на 3 группы: рак эндометрия (342 пациентки), гиперплазия эндометрия с атипией (68 пациенток), контроль (242 пациентки).

Чувствительность и специфичность выявления рака эндометрия данным методом составили 87 и 78% соответственно [33]. Учитывая результаты нашего исследования, мы считаем, что использование спектроскопии поверхностно-усиленного рамановского рассеяния — более перспективный метод диагностики рака эндометрия. Наши выводы подтверждает проведённое в 2021 году исследование, в котором структуру эндометрия оценивали при помощи рамановской спектроскопии с преобразованием Фурье и инфракрасной спектроскопии с ослабленным полным отражением и преобразованием Фурье (ATR-FTIR). Авторы также пришли к выводу, что рамановская спектроскопия более эффективна, чем FTIR, в оценке развития канцерогенеза при раке эндометрия [16]. Наши исследования показывают возможность обнаружения заболеваний и потенциал метода SERS для диагностики конкретных типов патологий эндометрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведённом исследовании мы показали потенциал использования рамановской спектроскопии в клинической практике для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных патологий эндометрия. Изучение научной литературы подтвердило отсутствие аналогичных научных работ. Применение лазерного излучения с длиной волны 785 нм в сочетании с поверхностным усилением рамановского рассеяния плазмы крови при помощи серебряного субстрата показало более высокую эффективность диагностики.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Концепция и дизайн исследования — В.М. Зуев, Д.В. Лысцев, Д.Н. Артемьев; сбор и обработка материала — Л.А. Братченко, В.И. Кукушкин, А.А. Ищенко, О.А. Быстрых; статистическая обработка данных — А.В. Гилядова Д.В. Лысцев, В.И. Кукушкин; написание текста — В.М. Зуев, Т.А. Фёдорова, Д.Н. Артемьев; редактирование — Л.А. Братченко, Т.А. Фёдорова, А.А. Ищенко.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Этическое утверждение. Исследование выполнялось в рамках диссертационной работы Д.В. Лысцева, его проведение согласовано с Локальным этическим комитетом Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (выписка из протокола ЛЭК от 22.01.2021 г. № 01–21).

Информированное согласие на публикацию. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, подписали документы о добровольном информированном согласии на участие в исследовании и публикацию полученных медицинских данных.

ADDITIONAL INFO

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Concept and design of the study — V.M. Zuev, D.V. Lystsev, D.N. Artem'ev; collection and processing of material — L.A. Bratchenko, V.I. Kukushkin, A.A. Ishchenko, O.A. Bystrykh; statistical data processing — A.V. Gilyadova, D.V. Lystsev, V.I. Kukushkin; writing of the text — V.M. Zuev, T.A. Fedorova, D.N. Artem'ev; editing — L.A. Bratchenko, T.A. Fedorova, A.A. Ishchenko.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declares that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Ethics approval. The research was carried out within the framework of the dissertation work of D.V. Lystsev, its conduct was coordinated with the Local Ethics Committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (extract from the protocols of the LEK dated 22.01.2021 No. 01-21).

Consent for publication. All the patients who participated in the study signed documents on voluntary informed consent to participate in the study and publication of the received medical data.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сулима А.Н., Колесникова И.О., Давыдова А.А., Кривенцов М.А. Гистероскопическая и морфологическая оценка внутриматочной патологии в разные возрастные периоды // Журнал акушерства и женских болезней. 2020. Т. 69, № 2. С. 51–58. doi: 10.17816/JOWD69251-58
2. Davis V.J., Dizon C.D., Minuk C.F. Rare cause of vaginal bleeding in early puberty // J Pediatr Adolesc Gynecol. 2005. Vol. 18, N. 2. P. 113–115. doi: 10.1016/j.jpag.2005.01.006
3. Lee S.C., Kaunitz A.M., Sanchez-Ramos L., Rhatigan R.M. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis // Obstet Gynecol. 2010. Vol. 116, N. 5. P. 1197–1205. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f74864
4. Гинекология: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 303–308.
5. Lacey J.V.Jr, Chia V.M., Rush B.B., et al. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan // Int J Cancer. 2012. Vol. 131, N. 8. P. 1921–1929. doi: 10.1002/ijc.27457
6. Reed S.D., Newton K.M., Clinton W.L., et al. Incidence of endometrial hyperplasia // Am J Obstet Gynecol. 2009. Vol. 200, N. 6. P. 678.e1–e6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.02.032
7. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.
8. Cote M.L., Alhajj T., Ruterbusch J.J., et al. Risk factors for endometrial cancer in black and white women: a pooled analysis from the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2) // Cancer Causes Control. 2015. Vol. 26, N. 2. P. 287–296. doi: 10.1007/s10552-014-0510-3
9. Казачкова Э.А., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Е., Рогозина А.А. Клинико-анамнестические особенности и структура эндометрия женщин с гиперплазией слизистой оболочки матки в различные возрастные периоды // Уральский медицинский журнал. 2017. № 6. С. 18–22.
10. Полякова Е.Н., Луценко Н.С., Гайдай Н.В. Диагностика гиперплазии эндометрия в рутинной гинекологической практике // Запорожский медицинский журнал. 2019. Т. 21, № 1. С. 95–99.
11. Chen K.-H., Pan M.J., Jargalsaikhan Z., Ishdorj T.O., Tseng F.G. Development of Surface-Enhanced Raman Scattering (SERS)-Based Surface-Corrugated Nanopillars for Biomolecular Detection of Colorectal Cancer // Biosensors (Basel). 2020. Vol. 10, N. 11. P. 163. doi: 10.3390/bios10110163
12. Cepeda-Pérez E., López-Luke T., Salas P., et al. SERS-active Au/SiO₂ clouds in powder for rapid ex vivo breast adenocarcinoma diagnosis // Biomed Opt Express. 2016. Vol. 7, N. 6. P. 2407–2418. doi: 10.1364/BOE.7.002407
13. Paraskevaidi M., Ashton K.M., Stringfellow H.F., et al. Raman spectroscopic techniques to detect ovarian cancer biomarkers in blood plasma // Talanta. 2018. Vol. 189. P. 281–288. doi: 10.1016/j.talanta.2018.06.084
14. Li S., Li L., Zeng Q., et al. Characterization and noninvasive diagnosis of bladder cancer with serum surface enhanced Raman spectroscopy and genetic algorithms // Sci Rep. 2015. Vol. 5. P. 9582. doi: 10.1038/srep09582
15. Artemyev D.N., Kukushkin V.I., Avraamova S.T., Aleksandrov N.S., Kirillov Yu.A. Using the Method of «Optical Biopsy» of Prostatic Tissue to Diagnose Prostate Cancer // Molecules. 2021. Vol. 26, N. 7. P. 1961. doi: 10.3390/molecules26071961
16. Depciuch J., Barnaś E., Skreń-Magierło J., et al. Spectroscopic evaluation of carcinogenesis in endometrial cancer // Sci Rep. 2021. Vol. 11, N. 1. P. 9079. doi: 10.1038/s41598-021-88640-7
17. Savitzky A., Golay M. Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least-Squares Procedures // Analytical Chemistry. 1964. Vol. 36. P. 1627–1639. doi: 10.1021/ac60214a047
18. Baek S.-J., Park A., Ahn Y.-J., Choo J. Baseline correction using asymmetrically reweighted penalized least squares smoothing // The Analyst. 2015. Vol. 140. P. 250–257. doi: 10.1039/C4AN01061B
19. Tahira M., Nawaz H., Majeed M.I., et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy analysis of serum samples of typhoid patients of different stages // Photodiagnosis Photodyn Ther. 2021. Vol. 34. P. 102329. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102329
20. Feng Sh., Wang W., Tai I.T., et al. Label-free surface-enhanced Raman spectroscopy for detection of colorectal cancer and precursor lesions using blood plasma // Biomed Opt Express. 2015. Vol. 6, N. 9. P. 3494–3502. doi: 10.1364/BOE.6.003494

21. Bratchenko L.A., Al-Sammarraie S.Z., Tupikova E.N., et al. Analyzing the serum of hemodialysis patients with end-stage chronic kidney disease by means of the combination of SERS and machine learning // *Biomed Opt Express*. 2022. Vol. 13, N. 9. P. 4926–4938. doi: 10.1364/BOE.455549
22. Rubina S., Krishna C.M. Raman spectroscopy in cervical cancers: an update // *J Cancer Res Ther*. 2015. Vol. 11, N. 1. P. 10–17. doi: 10.4103/0973-1482.154065
23. Parlatan U., Inanc M.T., Ozgor B.Yu., et al. Raman spectroscopy as a non-invasive diagnostic technique for endometriosis // *Sci Rep*. 2019. Vol. 9, N. 1. P. 19795. doi: 10.1038/s41598-019-56308-y
24. Barnas E., Skret-Magierlo J., Skret A., et al. Simultaneous FTIR and Raman Spectroscopy in Endometrial Atypical Hyperplasia and Cancer // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, N. 14. P. 4828. doi: 10.3390/ijms21144828
25. Shangyuan F., Rong Ch., Juqiang L., et al. Gastric cancer detection based on blood plasma surface-enhanced Raman spectroscopy excited by polarized laser light // *Biosens Bioelectron*. 2011. Vol. 26, N. 7. P. 3167–3174. doi: 10.1016/j.bios.2010.12.020
26. Shangyuan F., Rong Ch., Juqiang L., et al. Nasopharyngeal cancer detection based on blood plasma surface-enhanced Raman spectroscopy and multivariate analysis // *Biosens Bioelectron*. 2010. Vol. 25, N. 11. P. 2414–2419. doi: 10.1016/j.bios.2010.03.033
27. Qian H., Wang Y., Ma Z., et al. Surface-Enhanced Raman Spectroscopy of Pretreated Plasma Samples Predicts Disease Recurrence in Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Cystectomy // *Int J Nanomedicine*. 2022. Vol. 17. P. 1635–1646. doi: 10.2147/IJN.S354590
28. Bonifacio A., Dalla S.M., Spizzob R., et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy of blood plasma and serum using Ag and Au nanoparticles: a systematic study // *Anal Bioanal Chem*. 2014. Vol. 406, N. 9–10. P. 2355–2365. doi: 10.1007/s00216-014-7622-1
29. Movasaghi Z., Rehman S., Rehman I. Raman Spectroscopy of Biological Tissues // *Applied Spectroscopy Reviews*. 2007. Vol. 42, N. 5. P. 493–541. doi: 10.1080/05704920701551530
30. Gelder J.D., Gussem K.D., Vandenabeele P., Moens L. Reference database of Raman spectra of biological molecules // *J Raman Spectrosc*. 2007. Vol. 38, N. 9. P. 1133–1147. doi: 10.1002/jrs.1734
31. Hernández B., Pflüger F., Kruglik S.G., Ghomi M. Characteristic raman lines of phenylalanine analyzed by a multiconformational approach // *J Raman Spectrosc*. 2013. Vol. 44, N. 6. P. 827–833. doi: 10.1002/jrs.4290
32. Song H., Peng J.S., Dong-Sheng Y., et al. Serum metabolic profiling of human gastric cancer based on gas chromatography/mass spectrometry // *Braz J Med Biol Res*. 2012. Vol. 45, N. 1. P. 78–85. doi: 10.1590/S0100-879X2011007500158
33. Paraskevaidi M., Morais C.L.M., Ashton K.M., et al. Detecting Endometrial Cancer by Blood Spectroscopy: A Diagnostic Cross-Sectional Study // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, N. 5. P. 1256. doi: 10.3390/cancers12051256

REFERENCES

1. Sulima AN, Kolesnikova IO, Davydova AA, Kriventsov MA. Hysteroscopic and morphological assessment of intrauterine pathology in different age periods. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(2):51–58. (In Russ). doi: 10.17816/JOWD69251-58
2. Davis VJ, Dizon CD, Minuk CF. Rare cause of vaginal bleeding in early puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2005;18(2):113–115. doi: 10.1016/j.jpog.2005.01.006
3. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1197–1205. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f74864
4. Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, Radzinskii VE, Manukhin IB, editors. *Gynecology: National guidelines*. 2nd ed., reprint. and add. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. P. 303–308. (In Russ).
5. Lacey JV Jr, Chia VM, Rush BB, et al. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *Int J Cancer*. 2012;131(8):1921–1929. doi: 10.1002/ijc.27457
6. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):678.e1–e6. doi: 10.1016/j.ajog.2009.02.032
7. Kaprin AD, Starinskii VV, Shakhzadova AO, editors. *Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)*. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — branch of the Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Radiology” of the Ministry of Health of Russia; 2021. (In Russ).
8. Cote ML, Alhajj T, Ruterbusch JJ, et al. Risk factors for endometrial cancer in black and white women: a pooled analysis from the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E₂C₂). *Cancer Causes Control*. 2015;26(2):287–296. doi: 10.1007/s10552-014-0510-3
9. Kazachkova EA, Zatvornickaya AV, Voropaeva EE, Kazachkov EL, Rogozina AA. Clinic-anamnestic features and structure of endometrium of women with the uterus mucosa hyperplasia during various age periods. *Ural Medical Journal*. 2017;(6):18–22. (In Russ).
10. Polyakova EN, Lutsenko NS, Gaidai NV. Diagnosis of endometrial hyperplasia in routine gynecological practice. *Zaporozhye Medical Journal*. 2019;21(1):95–99. (In Russ).
11. Chen K-H, Pan MJ, Jargalsaikhan Z, Ishdorj TO, Tseng FG. Development of Surface-Enhanced Raman Scattering (SERS)-Based Surface-Corrugated Nanopillars for Biomolecular Detection of Colorectal Cancer. *Biosensors (Basel)*. 2020;10(11):163. doi: 10.3390/bios10110163
12. Cepeda-Pérez E, López-Luke T, Salas P, et al. SERS-active Au/SiO₂ clouds in powder for rapid ex vivo breast adenocarcinoma diagnosis. *Biomed Opt Express*. 2016;7(6):2407–2418. doi: 10.1364/BOE.7.002407
13. Paraskevaidi M, Ashton KM, Stringfellow HF, et al. Raman spectroscopic techniques to detect ovarian cancer biomarkers in blood plasma. *Talanta*. 2018;189:281–288. doi: 10.1016/j.talanta.2018.06.084
14. Li S, Li L, Zeng Q, et al. Characterization and noninvasive diagnosis of bladder cancer with serum surface enhanced Raman

- spectroscopy and genetic algorithms. *Sci Rep*. 2015;5:9582. doi: 10.1038/srep09582
15. Artemyev DN, Kukushkin VI, Avraamova ST, Aleksandrov NS, Kirillov YuA. Using the Method of «Optical Biopsy» of Prostatic Tissue to Diagnose Prostate Cancer. *Molecules*. 2021;26(7):1961. doi: 10.3390/molecules26071961
 16. Depciuch J, Barnaś E, Skreć-Magierło J, et al. Spectroscopic evaluation of carcinogenesis in endometrial cancer. *Sci Rep*. 2021;11(1):9079. doi: 10.1038/s41598-021-88640-7
 17. Savitzky A, Golay M. Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least-Squares Procedures. *Analytical Chemistry*. 1964;36:1627–1639. doi: 10.1021/ac60214a047
 18. Baek S-J, Park A, Ahn Y-J, Choo J. Baseline correction using asymmetrically reweighted penalized least squares smoothing. *The Analyst*. 2015;140:250–257. doi: 10.1039/C4AN01061B
 19. Tahira M, Nawaz H, Majeed MI, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy analysis of serum samples of typhoid patients of different stages. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;34:102329. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102329
 20. Feng Sh, Wang W, Tai IT, et al. Label-free surface-enhanced Raman spectroscopy for detection of colorectal cancer and precursor lesions using blood plasma. *Biomed Opt Express*. 2015;6(9):3494–3502. doi: 10.1364/BOE.6.003494
 21. Bratchenko LA, Al-Sammaraie SZ, Tupikova EN, et al. Analyzing the serum of hemodialysis patients with end-stage chronic kidney disease by means of the combination of SERS and machine learning. *Biomed Opt Express*. 2022;13(9):4926–4938. doi: 10.1364/BOE.455549
 22. Rubina S, Krishna CM. Raman spectroscopy in cervical cancers: an update. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(1):10–17. doi: 10.4103/0973-1482.154065
 23. Parlatan U, Inanc MT, Ozgor BYu, et al. Raman spectroscopy as a non-invasive diagnostic technique for endometriosis. *Sci Rep*. 2019;9(1):19795. doi: 10.1038/s41598-019-56308-y
 24. Barnas E, Skreć-Magierło J, Skreć A, et al. Simultaneous FTIR and Raman Spectroscopy in Endometrial Atypical Hyperplasia and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4828. doi: 10.3390/ijms21144828
 25. Shangyuan F, Rong Ch, Juqiang L, et al. Gastric cancer detection based on blood plasma surface-enhanced Raman spectroscopy excited by polarized laser light. *Biosens Bioelectron*. 2011;26(7):3167–3174. doi: 10.1016/j.bios.2010.12.020
 26. Shangyuan F, Rong Ch, Juqiang L, et al. Nasopharyngeal cancer detection based on blood plasma surface-enhanced Raman spectroscopy and multivariate analysis. *Biosens Bioelectron*. 2010;25(11):2414–2419. doi: 10.1016/j.bios.2010.03.033
 27. Qian H, Wang Y, Ma Z, et al. Surface-Enhanced Raman Spectroscopy of Pretreated Plasma Samples Predicts Disease Recurrence in Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy and Radical Cystectomy. *Int J Nanomedicine*. 2022;17:1635–1646. doi: 10.2147/IJN.S354590
 28. Bonifacio A, Dalla SM, Spizzob R, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy of blood plasma and serum using Ag and Au nanoparticles: a systematic study. *Anal Bioanal Chem*. 2014;406(9–10):2355–2365. doi: 10.1007/s00216-014-7622-1
 29. Movasaghi Z, Rehman S, Rehman I. Raman Spectroscopy of Biological Tissues. *Applied Spectroscopy Reviews*. 2007;42(5):493–541. doi: 10.1080/05704920701551530
 30. Gelder JD, Gussem KD, Vandenabeele P, Moens L. Reference database of Raman spectra of biological molecules. *J Raman Spectrosc*. 2007;38(9):1133–1147. doi: 10.1002/jrs.1734
 31. Hernández B, Pflüger F, Kruglik SG, Ghomi M. Characteristic raman lines of phenylalanine analyzed by a multiconformational approach. *J Raman Spectrosc*. 2013;44(6):827–833. doi: 10.1002/jrs.4290
 32. Song H, Peng JS, Dong-Sheng Y, et al. Serum metabolic profiling of human gastric cancer based on gas chromatography/mass spectrometry. *Braz J Med Biol Res*. 2012;45(1):78–85. doi: 10.1590/S0100-879X2011007500158
 33. Paraskevaidi M, Morais CLM, Ashton KM, et al. Detecting Endometrial Cancer by Blood Spectroscopy: A Diagnostic Cross-Sectional Study. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1256. doi: 10.3390/cancers12051256

ОБ АВТОРАХ

***Лысцев Дмитрий Валерьевич**, аспирант;
адрес: 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: 0009-0006-3826-3174;
e-mail: doc.lyscev@gmail.com

Зуев Владимир Михайлович, д-р мед. наук,
профессор;
ORCID: 0000-0001-8715-2020;
e-mail: vlzuev@bk.ru

Артемьев Дмитрий Николаевич,
канд. физ.-матем. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-1942-8205;
e-mail: artemyevdn@ssau.ru

Братченко Людмила Алексеевна, канд. физ.-матем. наук;
e-mail: shamina94@inbox.ru

Кукушкин Владимир Игоревич, канд. физ.-матем. наук;
ORCID: 0000-0001-6731-9508;
e-mail: kukushvi@mail.ru

Фёдорова Татьяна Анатольевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-6714-6344;
e-mail: t_fedorova@oparina4.ru

Быстрых Оксана Анатольевна, канд. мед. наук;
e-mail: ksana.77@inbox.ru

Ищенко Антон Анатольевич, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-6673-3934;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru

Гилядова Аида Владимировна, ассистент;
ORCID: 0000-0003-4343-4813;
e-mail: aida-benyagueva@mail.ru

AUTHORS INFO

***Dmitrii V. Lystsev**, graduate student;
address: 8, building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991,
Russian Federation;
ORCID: 0009-0006-3826-3174;
e-mail: doc.lyscev@gmail.com

Vladimir M. Zuev, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-8715-2020;
e-mail: vlzuev@bk.ru

Dmitrii N. Artem'ev, Cand. Sci. (phys.-mat.),
assistant professor;
ORCID: 0000-0002-1942-8205;
e-mail: artemyevdn@ssau.ru

Lyudmila A. Bratchenko, Cand. Sci. (phys.-mat.);
e-mail: shamina94@inbox.ru

Vladimir I. Kukushkin, Cand. Sci. (phys.-mat.);
ORCID: 0000-0001-6731-9508;
e-mail: kukushvi@mail.ru

Tat'yana A. Fedorova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0001-6714-6344;
e-mail: t_fedorova@oparina4.ru

Oksana A. Bystrykh, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: ksana.77@inbox.ru

Anton A. Ishchenko, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0001-6673-3934;
e-mail: ra2001_2001@mail.ru

Aida V. Gilyadova, assistant lecturer;
ORCID: 0000-0003-4343-4813;
e-mail: aida-benyagueva@mail.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author