

Разработка инновационных подходов к диагностике и лечению неинфекционных заболеваний женской половой сферы на основе методов метаболомики и метагеномики

Актуальность исследования

Целый ряд гинекологических заболеваний, таких как миома матки, овариальный эндометриоз и аденомиоз (внутренний эндометриоз), синдром поликистозных яичников, патология тазового дна, осложняют течение беременности и родов или же приводят к существенному снижению репродуктивной функции (вплоть до бесплодия). Раннее выявление таких заболеваний затруднено отсутствием неинвазивных методов диагностики. Изучение метаболических профилей и особенностей микробиоценоза может позволить выявить новые биомаркеры этих заболеваний, предикторы их развития, оценить эффективность проводимой терапии, а также разработать подходы к персонализированной терапии.

Научная платформа

Репродуктивное здоровье

Планируемый (ые) научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования)

Руководитель исследования - Комличенко Эдуард Владимирович – д.м.н., директор клиники Института перинатологии и педиатрии «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова»

Исполнители:

Институт перинатологии и педиатрии, НИЛ оперативной гинекологии, НИГ метагеномики, внутриутробного программирования и протеомики

Институт молекулярной биологии и генетики

Институт эндокринологии

Центр доклинических трансляционных исследований

ЦКДЛ

Кафедра клинической лабораторной диагностики и генетики

Ключевые слова

Метаболом, биомаркеры, микробиота, высокоэффективная жидкостная хроматография, эндометриоз, аденомиоз, патология тазового дна, миома матки

Цель проекта

Разработка новых подходов к диагностике и лечению неинфекционных заболеваний женской половой сферы с помощью метаболомических методов.

Задачи проекта

1. Изучить методом хромато-масс-спектрометрии особенности метаболомов сыворотки крови, мочи и цервикагинальной жидкости у здоровых добровольцев и пациентов с неинфекционными заболеваниями женской половой сферы (миома матки, овариальный эндометриоз и аденомиоз, патология тазового дна); выявить потенциально значимые низкомолекулярные соединения микробного происхождения; создать банк сывороток крови здоровых добровольцев и пациентов с указанными заболеваниями для определения метаболических профилей.

2. Изучить взаимосвязь между метаболическим профилем сыворотки крови, мочи, цервикальной жидкости и состоянием микробиоценозов влагалища и кишечника при неинфекционных заболеваниях женской половой сферы.
3. Провести анализ диагностической, прогностической и терапевтической значимости метаболитов эндогенного и микробного происхождения и связанных с ними метаболических путей.

Ожидаемые результаты проекта

В ходе выполнения проекта будут получены новые данные по составу метаболитов биологических жидкостей у здоровых добровольцев и пациентов с неинфекционными заболеваниями женской половой сферы. В целях изучения диагностической, прогностической и терапевтической значимости низкомолекулярных метаболитов будут получены данные о динамике метаболических профилей в процессе лечения. В результате анализа полученных данных методами многомерного анализа будут идентифицированы возможные биомаркеры этих заболеваний и разработаны новые подходы к их диагностике, в том числе дифференциальной, и лечению, в том числе с использованием низкомолекулярных метаболитов.

По результатам исследования будут поданы заявки на изобретения/патенты (новые способы диагностики и лечения). Результаты исследования будут включены в курсы лекций для студентов медицинских и биотехнологических специальностей, пособия для врачей, диссертации, монографии и статьи.

Назначение и предполагаемое использование (внедрение) результатов проекта

Полученные результаты будут использованы для построения углубленных молекулярно-биологических моделей патогенеза неинфекционных заболеваний женской половой сферы органов, а также будут являться теоретической основой для разработки новых методов ранней диагностики этих заболеваний и создания инновационных препаратов.

Описание предлагаемого научного исследования

В основу проекта положена гипотеза о том, что информация о качественном и количественном составе метаболита биологических жидкостей организма (крови, мочи, цервикальной жидкости), а также информация о качественном и количественном составе микробиоценозов влагалища и кишечника отражает физиологические и патофизиологические процессы в организме человека и может быть использована в диагностике и лечении хронических заболеваний сложной этиологии [Baskind N.E. et al., 2011].

В результате любого воздействия на организм происходят множественные изменения концентраций различных метаболитов с целью поддержания гомеостаза. Внутриклеточные метаболиты находятся в динамическом равновесии с метаболитами биологических жидкостей, омывающих клетки. Таким образом, любой клеточный ответ будет отражен в изменяющемся составе биологических жидкостей организма, таких как кровь, моча, семенная, фолликулярная или церебральная жидкости.

Анализируя полученные метаболические профили можно получить своеобразный «отпечаток» (fingerprint), отражающий физиологическое состояние организма. Кроме того, организм человека получает от микроорганизмов, входящих в состав основных микробиоценозов (в первую очередь, микробиоценозов кишечника и влагалища), целый ряд ключевых метаболитов, не только поддерживающих его энергетический баланс (короткоцепочечные жирные кислоты и др.), но и активно участвующих в регуляции экспрессии его генов, нейротрансмиссии и иммуномодуляции.

В связи с этим особый интерес представляет изучение метаболических профилей при некоторых гинекологических заболеваниях, таких как миома матки, овариальный эндометриоз и аденомиоз (внутренний эндометриоз), патология тазового дна, осложняющих течение беременности и родов или же приводящих к существенному снижению репродуктивной функции (вплоть до бесплодия), что может позволить выявить новые биомаркеры этих заболеваний, предикторы их развития, а также оценить эффективность проводимой терапии.

Перспективность исследований метаболома и микробиома при патологии женской половой сферы обусловлена несколькими факторами: 1) значимым влиянием на развитие и течение гинекологических заболеваний нарушений микробиоценоза влагалища, сопровождающихся изменениями бактериального метаболизма, 2) отсутствием эффективных биомаркеров ранней диагностики этих состояний 3) социальной значимостью проблемы женского бесплодия, являющегося одним из наиболее частых исходов таких заболеваний как эндометриоз и миома матки.

При этом, количество клинических исследований, использующих метаболомные технологии, ограничено десятками научных публикаций, а результаты их зачастую противоречивы. Кроме того, исследований, ставящих целью изучение взаимосвязи между метаболическими профилями и состоянием микробиоценозов при неинфекционных заболеваниях женской половой сферы, что планируется осуществить в данном проекте, до настоящего времени ни в России, ни за рубежом не проводилось.

На сегодняшний день только 4 биомаркера (антиэндометриальные антитела, ИЛ-6, СА-19-9 и СА-125) оценены в достаточном числе исследований. Однако, ни один из них не является достаточно точным, чтобы заменить диагностическую операцию. При этом метаболические пути, вовлеченные в патогенез эндометриоза (биосинтез стероидов, метаболизм глицерофосфолипидов и сфинголипидов, метаболизм пирувата, цикл трикарбоновых кислот, биосинтез желчных кислот, метаболизм андрогенов и эстрогенов), наиболее эффективно могут быть изучены только с помощью метаболомных исследований. Работы в этом направлении сравнительно недавно начаты в Медицинской клинике Лёвенского университета (Бельгия) и в Люблянском университете (Словения). Метаболическое же взаимодействие между микробиотой и организмом женщин, страдающих данными заболеваниями, практически не изучено и ограничивается единичными исследованиями, проводимыми в Имперском колледже (Лондон, Великобритания).

Использование оригинального анализа позволит существенно расширить круг изучаемых метаболитов. Ценность полученных результатов во многом определяется отсутствием или ограниченным количеством данных в литературе по особенностям состава метаболома и микробиоты у больных с изучаемыми в работе заболеваниями. В работе впервые будет определен круг специфичных для каждого заболевания метаболитов и проведен анализ их действия на состав метаболома сыворотки крови лабораторных животных, проведен сравнительный анализ результатов метаболомного и метагеномного исследований. Полученные результаты могут быть использованы в диагностике неинфекционных заболеваний женской половой сферы, разработке способов и методов их лечения, при интерпретации механизмов лечебного действия метаболитов, пробиотиков и метабиотиков, для разработки средств и способов управления функциональной активностью микробных и тканевых культур, для разработки новых метаболитных и бактериально-метаболитных препаратов, предназначенных для коррекции состава микробиоценозов влагалища и кишечника, для оптимизации роста культур тканей, в том числе и культур продуцентов биологически активных соединений.

Описание научных подходов и методов, используемых для решения поставленных задач

Для достижения цели проекта будут использованы аналитические, клинические и статистические методы.

1. Аналитические методы: газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС), жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектированием, аминокислотный анализ с использованием ВЭЖХ, высокопроизводительное секвенирование нуклеиновых кислот и количественная ПЦР в режиме реального времени.
2. Клинические методы, соответствующие задачам исследования.
3. Статистические методы: помимо основных параметрических и непараметрических методов для обработки данных метаболомного анализа планируется использование методов многомерного анализа, таких как дискриминантный анализ, кластерный анализ и метод главных компонент.