

Изучение влияния разных способов снижения веса на фертильность и микробиом женщин с синдромом поликистозных яичников и ожирением

Актуальность исследования

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является основной эндокринной причиной бесплодия и затрагивает до 10% женщин репродуктивного возраста. Хотя патогенез СПКЯ тщательно изучается, точные механизмы, приводящие к клиническому симптомокомплексу СПКЯ, остаются в значительной степени неясными даже после обширных геномных исследований. Было показано, что диета и физическая активность улучшают состояние женщин с СПКЯ и уменьшают проявления метаболического синдрома. Новой областью исследований является изучение микробиома и его воздействия на здоровье человека. Известно, что изменения в составе микрофлоры кишечника (дисбактериоз) связаны с различными состояниями здоровья в норме и при патологии, такими как беременность, ожирение, метаболический синдром и т.д. Мы предполагаем, что низкоуглеводная диета может изменить кишечную микрофлору и увеличить содержание продуцентов короткоцепочечных жирных кислот, что приведет к улучшению общих симптомов и фертильности у женщин с СПКЯ.

Научная платформа

Эндокринология

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

Руководитель исследования – заведующий лабораторий эндокринных заболеваний у беременных ФГБУ "НМИЦ им. В.А.Алмазова" Минздрава России к.м.н., Попова П.В.
Исполнители:

НИЛ эндокринных заболеваний у беременных Института эндокринологии

НИЛ хирургической коррекции метаболических нарушений Института эндокринологии

Институт молекулярной биологии и генетики

Ключевые слова

Синдром поликистозных яичников, ожирение, пищевое поведение, бариатрия, фертильность, кишечный микробиом, низкоуглеводная диета

Цель проекта

Изучение влияния разных способов снижения веса на фертильность и микробиом женщин с синдромом поликистозных яичников и женщин с ожирением

Задачи проекта

1. Охарактеризовать микробиоту пищеварительного тракта у женщин с избыточной и нормальной массой тела, с СПКЯ и без него.
2. Определить может ли диета с низким содержанием углеводов вызвать изменения в состоянии здоровья женщин с СПКЯ и ожирением без СПКЯ, и могут ли эти изменения коррелировать с состоянием микробиоты пищеварительного тракта.
3. Изучить связь метаболических показателей с микробиотой у женщин с нормальной

овуляцией и женщин с СПКЯ до и на фоне лечения диетой.

4. Сравнить влияние низкоуглеводной диеты и бариатрических операций на фертильность, гормональный статус, метаболические показатели и кишечный микробиом у женщин с индексом массы тела более 35 кг/м²

Ожидаемые результаты проекта

Предлагаемое исследование является чрезвычайно важным, поскольку оно даст возможность проверить, является ли простое изменение диеты (диета с низким содержанием углеводов) способом устранения симптомов и улучшения фертильности женщин с СПКЯ, и уточнить механизм влияния этой диеты (изменения в микробиоме). Результаты этого исследования, вероятно, приведут к улучшению нашего понимания патогенеза и современных методов лечения СПКЯ.

Кроме того, будет изучено влияние консервативной терапии ожирения и бариатрических операций на фертильность у женщин с выраженным ожирением (ИМТ > 35 кг/м²), что поможет оптимизировать алгоритмы помощи женщинам с ожирением в репродуктивном возрасте.

Назначение и предполагаемое использование (внедрение) результатов проекта

Возможность практического использования результатов проекта в экономике и социальной сфере определяется тем, что полученные результаты позволят повысить эффективность лечения женщин с СПКЯ, а также женщин с нарушением фертильности на фоне ожирения за счет реализации принципа индивидуализированного подхода на основе оценки кишечного микробиома и его изменения в процессе лечения. Полученные результаты могут в дальнейшем послужить основанием для создания таргетной терапии ожирения и СПКЯ, влияющей на кишечный микробиом.

Описание предлагаемого научного исследования

В исследование будет включено 60 женщин, которым был поставлен диагноз СПКЯ (30 женщин с индексом массы тела (ИМТ) < 25 СПКЯ и 30 женщин с ИМТ > 30) и 60 нормально овулирующих женщин (30 женщин с ИМТ < 25 СПКЯ и 30 женщин с ИМТ > 30), обратившихся в СЗФМИЦ им В.А. Алмазова из-за мужского фактора бесплодия (группа контроля).

Также будет набрана группа женщин с ИМТ > 35 кг/м² и ановуляцией (с СПКЯ и без него), в которой будет проведена рандомизация на 2 вида лечения: консервативная терапия (низкоуглеводная диета и физическая активность с добавлением препаратов, снижающих всасывание жиров) и бариатрическая хирургия.

Информированное согласие будет получено, и исследование будет выполнено в соответствии с декларацией Хельсинского комитета. Будут собраны данные менструального анамнеза, клиническая оценка гиперандрогении; ультразвуковая документация овариальной морфологии, гормональный профиль фолликулярной фазы для подтверждения диагноза и для исключения других патологий, которые могут вызвать прекращение овуляции, и уточнен диетический профиль пациентов. Комплекты для сбора кала будут выданы женщинам с инструкциями. Участники поместят образцы кала в контейнер на 15 мл, и образец будет заморожен при температуре -80°C. Образцы крови, полученные в клинике, будут обработаны и сохранены при -80°C до их анализа. В образцах будут впоследствии исследованы уровни гормонов, воспалительных маркеров и метаболитов, о чем подробнее изложено далее.

Всем женщинам с СПКЯ будет предложено соблюдение диеты с низким гликемическим

индексом. Забор крови и образцов кала будет выполнен у них при включении в исследование и спустя 2 месяца соблюдения диеты. У части из них будет выполнен анализ кала на микробиом (30-40 человек).

Описание научных подходов и методов, используемых для решения поставленных задач

В ходе выполнения проекта планируется использовать:

Биохимические показатели. Оценка репродуктивных гормонов будет выполнена методом иммуноферментного анализа (определение в раннюю фолликулярную фазу сывороточных уровней лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, прогестерона, тиреотропного гормона (ТТГ), пролактина, 17-ОН прогестерона, ДГЭА-сульфата, а также инсулина, глюкозы натощак, маркеров работы печени). В образцах сыворотки женщин будут определены уровни цитокинов (маркеры воспаления) с помощью технологии BioPlex: интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17A, IFN- γ , TNF- α

При включении в исследование и через 2 -3 месяца на фоне диеты всем женщинам с СПКЯ и/или ожирением будет выполнен 2-х часовой пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы и определением инсулина натощак и через 2 часа после нагрузки глюкозой.

Диета. Женщинам с СПКЯ будет рекомендована диета с низким содержанием простых углеводов и сопутствующая программа физической активности (45 минут прогулки быстрым шагом, 4-5 раз в неделю). Недавно было доказано, что даже у пациентов с СПКЯ и нормальным весом (ИМТ менее 24 кг/м) соблюдение диетических рекомендаций может дать положительный эффект [1]. Рекомендуемая нами диета несколько отличается от того, что было использовано у пациенток с СПКЯ в других исследованиях. Мы преимущественно рекомендуем воздержаться от продуктов с высоким гликемическим индексом, главным образом сладостей и обработанного крахмала. Мы рекомендуем, чтобы углеводы потреблялись из продуктов с более медленным высвобождением, таких как орехи и цельное зерно. Контроль приверженности к диете будет включать диетический отчет не менее, чем за один день в неделю, внесенный в специализированное программное обеспечение. После двух месяцев этого измененного образа жизни мы повторим гормональный и метаболический профиль у пациенток, которые подтвердят приверженность диете, а также соберем второй образец кала.

В качестве базы данных продуктов питания, применяемой для автоматизированного ввода данных о потребляемых нутриентах, планируется использование открытой национальной база данных Министерства сельского хозяйства США (USDA). Рассматриваемая база данных имеет наиболее полную и точную информацию о потребляемых в мире продуктах. Информация о продуктах питания размещается в приложении на устройстве пользователя, откуда при приеме пищи пользователи могут выбирать продукты, которые они использовали при каждом приеме пищи.

Выделение и амплификация ДНК Микробная ДНК будет выделена из образцов фекалий при помощи набора PowerSoil DNA isolation kit, согласно инструкции производителя MoBio. Образцы будут гомогенизированы. Последовательности, кодирующие 16s рРНК будут амплифицированы методом тройной ПЦР в 96-луночных планшетах. Баркодированные универсальные праймеры 515 F и 806R, содержащие адаптеры для высококонсервативного V4 региона, будут использованы для амплификации материала микробиоты из каждого образца. Ампликоны будут объединены в эквимольном соотношении до секвенирования на платформе illumina miseq. **Анализ**

данных. Будут удалены слишком короткие и длинные сиквенсы (длина сиквенса должна быть более 75 оснований), праймеры, некорректные баркоды. Закрытая база данных Greengenes будет использована для выбора действующих таксономических единиц и присвоения таксономии. Расчет альфа (в пределах образца) и бета (между образцами) разнообразия планируется использовать для определения действующих таксономических единиц, для которых характерно избыточное или недостаточное присутствие в анализируемых категориях (т.е. СПКЯ против здоровых лиц). Пороговый уровень для соответствующего отбора будет установлен на уровне минимального перекрытия неклассифицируемых ошибок. Анализ будет выполнен с использованием пакета прогностического анализа микрочипов (РАМ) под программным обеспечением R.