

The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan



ISSN 3060-5202

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & G MEDICINE GENETICS

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

03(04) 2025





The Association of Reproductive Medicine of Uzbekistan

REPRODUKTIV TIBBIYOT VA GENETIKA

REPRODUCTIVE & G MEDICINE ENETICS

РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА И ГЕНЕТИКА

MUNDARIJA / СОДЕРЖАНИЕ / CONTENTS

Irgashev Dilmurod Saatovich, Gasanova Shahina Sardarovna, Boboev Qodirjon To‘xtaboevich. СYP2C19 GENINING G681A ALLEL POLIMORFIZMINING ERKAK TUG‘ILISHINING BUZILISHI GENEZISIDAGI AHAMIYATI.....	7
Пахомова Ж. Е., Асатова М. М., Надирханова Н. С., Агабабян Л. Р., Алиева Д. А., Асранкулова Д. Б., Гафурова Ф. А., Ешимбетова Г. З., Иргашева С. У., Ихтиярова Г. А., Каюмова Д. Т., Курбанов Б. Б., Магзумова Н. М., Муминова Н. Х., Нажмитдинова Д. К., Негмаджанов Б. Б., Рузиева Н. Х., Суяркулова М. Э., Уринбаева Н. А. «ОБЪЕДИНЯЯ УСИЛИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ЭКСПЕРТНЫЙ ДИАЛОГ О ГЕСТАГЕНАХ» РЕЗОЛЮЦИЯ I ФОРУМА ЭКСПЕРТОВ ПО НЕВЫНАШИВАНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ УЗБЕКИСТАН	12
Vabadjanova G.S., Alisherova M.B. REPRODUKTIV YO‘QOTISH RIVOJLANISHIGA OLIV KELUVCHI XAVF OMILLARI TASHLILI	19
Е.Н.Носенко, Е.В.Новикова. ИНОЗИТОЛЫ В РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ	23
Л.В. Калугина, Т.И. Юско. МИО-ИНОЗИТОЛ: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ	36
Аскарлова Э.Ж., Иргашев Д.С. КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ АФС.....	44
Юлдашева М.А., Шукуров Ф.И. АЁЛЛАРДА СТЕРОИД ГОРМОНЛАР МЕТАБОЛИТЛАРИНИНГ ФЕРТИЛЛИКНИ ПРОГНОЗЛАШДАГИ АМАМИЯТИ: ГОРМОНАЛ ДИСФУНКЦИЯСИ МАВЖУД БЕПУШТ АЁЛЛАРДА МЕТАБОЛОМИК ТАМЛИЛ	54
Абраева Н.Н., Шукуров Ф.И. ОВУЛЯТОР ДИСФУНКЦИЯ БИЛАН БОҒЛИҚ БАЧАДОНДАН АНОМАЛ ҚОН КЕТИШДА ГОРМОНАЛ ДИСБАЛАНСНИНГ КЛИНИК ВА ПРОГНОСТИК ЎРНИ	61
Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И. ЭНДОКРИН ГЕНЕЗЛИ БЕПУШТ АЁЛЛАРДА ЭХОГРАФИК ВА ДОППЛЕРОМЕТРИК КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ ТАШХИСИЙ ВА ПРОГНОСТИК АМАМИЯТИ	67
Анварова Ш.А., Шукуров Ф.И. ЭНДОКРИН ГЕНЕЗЛИ БЕПУШТ АЁЛЛАРДА ЭХОГРАФИК ВА ДОППЛЕРОМЕТРИК КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ ТАШХИСИЙ ВА ПРОГНОСТИК АМАМИЯТИ	67
Гаипова Н.М., Шукуров Ф.И. ЭНДОМЕТРИАЛ ДИСФУНКЦИЯ БИЛАН БОҒЛИҚ БАЧАДОНДАН АНОМАЛ ҚОН КЕТГАН АЁЛЛАРДА ГОРМОНАЛ ПРОФИЛНИНГ ПАТОГЕНЕТИК ЎРНИ	72
Жалолова Г.С., Шукуров Ф.И., Мирзахмедова Н.А. ЭНДОМЕТРИЙ ДИСФУНКЦИЯСИ БИЛАН БОҒЛИҚ БЕПУШТ АЁЛЛАРДА ГОРМОНАЛ ДИСБАЛАНС ВА УНИНГ КЛИНИК АМАМИЯТИ	78
Жураева А.Ж., Шукуров Ф.И., Иргашев Д.С., ТУРЛИ РЕПРОДУКТИВ ТИЗИМ БИОТОПЛАРИДА МИКРОБИОТА ДИСБИОЗИ ВА УНИНГ БЕПУШТЛИК ПАТОГЕНЕЗИДАГИ КЛИНИК РОЛИ	84

Турли репродуктив тизим биотопларида микробиота дисбиози ва унинг бепуштлиқ патогенезидаги клиник роли

ЖУРАЕВА А.Ж¹., ШУКУРОВ Ф.И²., ИРГАШЕВ Д.С³.,

^{1,2}Тошкент давлат тиббиёт университети

³Репродуктив тиббиёт ва генетика институти

Annotation

In this prospective study, the role of microbiota dysbiosis in the pathogenesis of infertility was investigated across various biotopes of the reproductive system (vagina, cervical canal, endometrium, fallopian tubes, ovaries). The analysis, involving 120 women aged 18-43, assessed microbiota composition using PCR, qPCR, bacteriological culture, and bioinformatic methods. Results indicated a sharp decrease in the proportion of *Lactobacillus* spp. in cases of dysbiosis, along with a predominance of opportunistic species; notably, the diversity index showed the lowest value in the ovarian biotope. Correlation analysis revealed a positive association between lactobacilli and ovulation indicators, while the dysbiosis index showed a negative correlation with clinical pregnancy. The developed ROC model (AUC=0.89) demonstrated high sensitivity and specificity, confirming its significance for clinical practice in predicting infertility.

Keywords: microbiota, dysbiosis, biotope, infertility, prediction model.

Аннотация

Ушбу проспектив тадқиқотда турли репродуктив тизим биотопларида (қин, цервикал канал, эндометрий, бачадон найлари, тухумдон) микробиота дисбиозининг бепуштлиқ патогенезидаги роли ўрганилди. 18–43 ёшдаги 120 нафар аёл иштирок этган таҳлилда ПЦР, qPCR, бактериологик экиш ва биоинформатик усуллар орқали микробиота таркиби баҳоланди. Натижаларга кўра, дисбиоз ҳолатида *Lactobacillus* spp. улушининг кескин камайиши ва шартли-патоген турларнинг устунлиги қайд этилди; айниқса тухумдон биотопида диверситет индекси энг паст кўрсаткични намойиш қилди. Корреляцион таҳлилда лактобациллалар овуляция кўрсаткичлари билан мусбат, дисбиоз индекси эса клиник ҳомиладорлик билан салбий боғлиқлиги аниқланди. Ишлаб чиқилган ROC-модел (AUC=0,89) юқори сезгирлик ва спецификликка эга бўлиб, бепуштлиқни прогностлашда клиник амалиёт учун аҳамиятли экани тасдиқланди.

Калит сўзлар: микробиота, дисбиоз, биотоп, бепуштлиқ, прогностлаш модели.

Аннотация

В данном проспективном исследовании изучалась роль дисбиоза микробиоты в патогенезе бесплодия в различных биотопах репродуктивной системы (влагалище, цервикальный канал, эндометрий, маточные трубы, яичники). В анализе, в котором участвовали 120 женщин в возрасте 18-43 лет, состав микробиоты оценивался методами ПЦР, qPCR, бактериологического посева и биоинформатического анализа. Результаты показали резкое снижение доли *Lactobacillus* spp. при дисбиозе и преобладание условно-патогенных видов; особенно низкий индекс разнообразия наблюдался в биотопе яичников. Корреляционный анализ выявил положительную связь лактобацилл с показателями овуляции и отрицательную связь индекса дисбиоза с клинической беременностью. Разработанная ROC-модель (AUC=0,89) обладает высокой чувствительностью и специфичностью, что подтверждает ее значимость для клинической практики в прогнозировании бесплодия.

Ключевые слова: микробиота, дисбиоз, биотоп, бесплодие, модель прогнозирования.

Кириш. Аёлларда бепуштлиқ муаммоси ҳозирги замон репродуктологиясида энг долзарб масалалардан бири бўлиб, дунё аҳолисининг тахминан 10–15 % и ушбу патологиядан жабр кўради [1, 2]. Бепуштлиқ патогенезида эндокрин, генетик, иммунологик ва морфологик омиллар кенг ўрганилган бўлса-да, сўнгги йилларда репродуктив тизим микробиотаси ҳолати ва унинг турли биотоплардаги (вагина, цервикал канал, эндометрий, бачадон найлари, тухумдон) дисбиози асосий патогенетик звенолардан бири сифатида кўтарилмоқда [3–5].

Микробиота — инсон организмидаги микроорганизмлар популяцияси бўлиб, у биологик мувозанат, иммун-гомеостаз, яллиғланиш жараёнлари ва репродуктив функциянинг узвий тартибга солинишида муҳим роль ўйнайди [6, 7]. Репродуктив тизимда энг кўп ўрганилган микробиотик муҳит қин ва цервикал канал ҳисобланади. Нормал ҳолатда *Lactobacillus* spp. устунлиги сақланиб, улар кислота муҳитини таъминлайди, патогенларнинг кўпайишини чеклайди ва инфекция юқори биотопларга тарқалишини олдини олади [8, 9]. Бирок, қин ва цервикал канал микробиотасидаги дисбиоз эндометрий, най ва тухумдон микробиотасига таъсир кўрсатиб, яллиғланиш реакциясини кучайтиради ва имплантация учун зарур шарт-шароитни бузиши мумкин [10, 11].

Эндометрий микробиотаси ўзига хос таркибга эга бўлиб, у ҳомиладорликка тайёргарлик жараёнида асосий ўрин тутаяди [12]. Тадқиқотлар шуни кўрсатмоқдаки, эндометрийда *Lactobacillus* spp. улушининг камайиши ва шартли-патоген турларнинг (*Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* ва бошқалар) устунлиги эндометрий рецептивлигини пасайтиради, имплантация муваффақиятини камайтиради ва давом этувчи ҳомиладорлик имкониятини чеклайди [13–15].

Бачадон найлари ва тухумдон микробиотаси ҳақида маълумотлар чекланган бўлса-да, янги тадқиқотлар уларнинг аҳамиятини очиқ бермоқда [16]. Тухумдон микробиотасидаги дисбиоз (*Propionibacterium acnes*, *Fingoldia magna*, *Peptoniphilus* spp. каби анаэроб турлар устунлиги) кислородсиз, яллиғланишга мойил муҳит яратиб, ооцит ривожланиши, овуляция ва оплодотворение жараёнига салбий таъсир кўрсатиши мумкинлиги аниқланган [17, 18]. Шунингдек, найлардаги микробиота бузилиши эктопик ҳомиладорлик, найларда яллиғланиш ва обструктив ўзгаришларга олиб келиши мумкин [19].

Бугунги кунда микробиота ҳолатини баҳолашда дисбиоз индекси (DI), Shannon α -диверситет индекси, Chao1 индекси каби биоиндикаторлардан кенг фойдаланилмоқда [20]. Бу кўрсаткичлар микробиота мувозанати, турлар хилма-хиллиги ва биоценоз барқарорлиги ҳақида аниқ маълумот беради. Уларнинг кескин ўзгариши иммун-гомеостазнинг бузилиши, маҳаллий яллиғланиш ва репродуктив функция сусайиши билан уйғун кечиши аниқланган.

Шу боис, турли репродуктив тизим биотопларида микробиота дисбиози ва унинг бепуштлиқ патогенезидаги ролига бағишланган тадқиқотлар катта илмий ва клиник аҳамиятга эга. Бу йўналишда яратилган прогностик моделлар (ROC-анализ, логистик регрессия) микробиота кўрсаткичлари асосида бепуштлиқ ривожланиш хавфини баҳолаш ва индивидуал даволаш ҳамда профилактика тактикаси учун амалий йўл-йўриқ беради.

Тадқиқот мақсади турли репродуктив тизим биотопларида микробиота дисбиози ҳолатини аниқлаш, унинг бепуштлиқ патогенезидаги клиник аҳамиятини баҳолаш ва микробиота кўрсаткичлари асосида бепуштлиқ ривожланиши хавфини прогноزلаш моделни ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқот материаллари ва усуллари. Ушбу проспектив тадқиқот 18–43 ёшдаги 120 нафар репродуктив ёшдаги аёлларда ўтказилди. Иштирокчилар микробиота таҳлил қилинган биотопларига қараб қуйидаги гуруҳларга ажратилди: I гуруҳ — қин ва цервикал канал микробиотаси дисбиози аниқланган аёллар ($n=30$), II гуруҳ — эндометрий ва бачадон найлари микробиотаси дисбиози аниқланган аёллар ($n=30$), III гуруҳ — тухумдон микробиотаси дисбиози аниқланган аёллар ($n=30$), таққослаш гуруҳини эса микробиота дисбиози белгилари аниқланмаган соғлом аёллар ташкил этди ($n=30$).

Тадқиқотга киритиш мезонлари сифатида репродуктив ёш (18–43 ёш), клиник ва лаборатор жиҳатдан бепуштлиқ ташхиси мавжудлиги, сўнгги олти ой давомида тухумдонларга хирургик амалиёт ўтказилмаганлиги ва тадқиқотда иштирок этиш учун ёзма розилик берилиши белгиланди. Киритмаслик мезонлари сифатида оғир соматик касалликлар (юррак, жигар, буйрак, ўпка патологиялари), қандли диабет, онкологик ва аутоиммун касалликлар, руҳий ёки неврологик бузилишлар, охириги уч ой ичида овариал функцияга таъсир этувчи гормонал препаратларни қабул қилиш, шунингдек тухумдон кисталари ва яллиғланиш касалликлари мавжудлиги қабул қилинди.

Барча биологик намуналар асептика ва антисептика қоидаларига қатъий риоя этилган ҳолда олинди. Қин ва цервикал канал секретини, эндометрий пайпель-биопсия материаллари, бачадон найлари суюқлиги ҳамда тухумдон фолликуляр суюқлиги стерил бир марталик инструментлар ёрдамида йиғилди ва 30 дақиқа ичида Тошкент тиббиёт академияси биотибиёт технологиялар маркази иммунология лабораториясига етказилди. Микробиологик таҳлиллар бактериологик экиш орқали аэроб ва анаэроб бактерияларнинг тур ва концентрациясини аниқлашни ўз ичига олди. Молекуляр таҳлилларда Qiagen DNeasy Blood & Tissue Kit ёки Zymo Research DNA Extraction Kit ёрдамида ДНК экстракцияси амалга оширилди. ПЦР ва реал-тайм qPCR усулларида универсал 16S rRNA праймерлари (341F/806R) қўлланилиб, бактерияларнинг турли таксонлари аниқланди ва уларнинг нисбий миқдори баҳоланди. Биоинформа-

тик таҳлиллар QIIME2, Kraken2 ва DADA2 дастурлари ёрдамида бажарилиб, α -диверситет (Shannon индекси), турлар сони (Chao1 индекси) ва β -диверситет (Bray–Curtis, PCoA) кўрсаткичлари ҳисобланди.

Статистик ишлов бериш SPSS 26.0 (IBM, АҚШ) ва R дастурлари орқали амалга оширилди. Гуруҳлар орасидаги фарқлар Student t-тести ёки χ^2 -тест ёрдамида баҳоланди. Корреляцион боғлиқликлар Pearson корреляция коэффициенти билан ҳисобланди. Дисбиоз индекси (DI), Shannon α -диверситет ва Chao1 индекси каби интеграл кўрсаткичлар ҳисобланди. Бепуштлиқ хавфини баҳолаш учун логистик регрессия таҳлил қилинди, ROC-анализ орқали прогностик моделнинг сезгирлик ва спецификлик даражалари аниқланди. Барча таҳлилларда статистик аҳамият $p < 0,05$ сифатида қабул қилинди.

Тадқиқот натижалари ва унинг муҳокамаси. Тадқиқот натижаларига кўра, I гуруҳда қин–цервикал микробиотасида нормобиоз учун асосий ҳисобланган *Lactobacillus* spp. улуши кескин пасайганлиги аниқланди. Ушбу кўрсаткич $41,3 \pm 2,8$ % ни ташкил этиб, таққослаш гуруҳида қайд этилган $83,6 \pm 2,4$ % дан 2,0 марта (49,4 %) паст эканлиги аниқланди ($p < 0,001$; $t = 12,42$). Лактобациллалар сонининг камайиши қин муҳитида кислота даражасини сақлаб турувчи ҳимоячи механизмнинг сусайишига олиб келиб, шартли-патоген бактерияларнинг кўпайиши учун қулай шароит яратган бўлиши мумкин.

Шу билан бирга, *Gardnerella vaginalis* ($24,7 \pm 1,9$ %), *Atopobium vaginae* ($21,8 \pm 1,6$ %) ва *Prevotella* spp. ($21,8 \pm 1,8$ %) каби анаэроб ва шартли-патоген турлар юқори даражада аниқланди. Уларнинг умумий улуши 68,3 % ни ташкил этди, бу эса меъёр кўрсаткичдан таққослаш таққослаш гуруҳидаги 7,1 % дан 9,6 марта (61,2 %) юқори бўлди ($\chi^2 = 37,54$; $p < 0,001$).

Аниқланган микробиологик ўзгаришлар клиник жиҳатдан аҳамиятли бўлиб, қин биоценози мувозанатининг издан чиқиши, локал яллиғланиш реакцияси кучайиши ва инфекциянинг юқори репродуктив сегментларга тарқалиши орқали эндометрий, бачадон найлари ҳамда тухумдон муҳитига салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

Бундан ташқари, I гуруҳда дисбиоз индекси (DI) ўртача $2,84 \pm 0,17$ да баҳоланди. Бу кўрсаткич таққослаш гуруҳида қайд этилган $1,18 \pm 0,09$ дан 2,4 баравар юқори эканлиги билан ажралиб турди ($p < 0,001$). Дисбиоз индекси юқори бўлиши патоген ва шартли-патоген турларнинг улуши физиологик меъёрдан анча ошиб кетганини, ҳимоячи турлар эса кескин камайганини англатади. Бу ҳолат иммун-гомеостаз бузилиши, локал яллиғланиш ва биохимик муҳит ўзгариши билан уйғун кечиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

II гуруҳда олинган натижалар эндометрий ва бачадон найлари микробиотасида сезиларли дисбиотик ўзгаришлар мавжудлигини кўрсатди. Хусусан, шартли-патоген турлар юқори даражада аниқланди: *Streptococcus agalactiae* — $21,5 \pm 1,6$ %, *Enterococcus faecalis* — $20,4 \pm 1,5$ %, ҳамда

Escherichia coli — $21,4 \pm 1,7$ %. Уларнинг умумий улуши 63,3 % ни ташкил этиб, меъёрдан 4,2 баравар юқори эканлиги аниқланди ($\chi^2 = 24,18$; $p < 0,001$). Бу ҳолат эндометрий ва найлар микробиотасида шартли-патоген бактерияларнинг устунлик қилганини англатади.

Биопротектив турлардан ҳисобланган *Lactobacillus crispatus* ва *Lactobacillus iners* нисбий улуши II гуруҳда ўртача $22,4 \pm 1,8$ % бўлиб, таққослаш гуруҳидаги $83,6 \pm 2,4$ % дан 3,7 марта (61,2 %) паст эканлиги кўрсатилди ($p < 0,001$). Лактобациллаларнинг кескин камайиши уларнинг биопротектив функциялари сусайганини ва кислота муҳитини сақлаб турувчи ролининг йўқолганини билдиради. Бу эса локал pH ошиши, анаэроб шарт-шароитларда шартли-патоген турларнинг кўпайиши ва биоценоз мувозанатининг издан чиқишига олиб келиши мумкин. Интеграл кўрсаткич сифатида баҳоланган дисбиоз индекси (DI) II гуруҳда $3,02 \pm 0,14$ ни ташкил этиб 2,56 баравар юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,001$).

Микробиота хилма-хиллигига баҳо берилганда, Shannon α -диверситет индекси (биотоп ичидаги микробиота хилма хиллиги) II гуруҳда $2,41 \pm 0,08$ бўлиб, таққослаш гуруҳидаги $3,12 \pm 0,07$ дан аҳамиятли даражада паст эканлиги қайд этилди ($p < 0,001$). Турлар сонини баҳоловчи Chao1 индекси ҳам пасайиш тенденциясини кўрсатди. Бу ўзгаришлар микроэкологик муҳитнинг биологик барқарорлиги бузилганини ва иммун-гомеостазнинг издан чиқишини англатади.

Умумий хулосага кўра, II гуруҳдаги эндометрий ва найлар микробиотасида лактобациллаларнинг кескин камайиши, шартли-патоген турлар улушининг кўпайиши ва диверситетнинг пасайиши репродуктив тизимнинг юқори сегментларида патологик жараёнлар фаоллигини кучайтиради. Бу эса эндометрий рецептивлиги ва имплантация жараёнига салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

III гуруҳда қайд этилган натижалар тухумдон микробиотасидаги дисбиотик ўзгаришлар энг юқори даражада намоён бўлганини кўрсатди. Таҳлилларда анаэроб турлар устун келиб, асосан *Propionibacterium acnes* — $24,1 \pm 1,7$ %, *Fingoldia magna* — $23,5 \pm 1,6$ % ва *Peptoniphilus* spp. — $23,4 \pm 1,5$ % аниқланди. Уларнинг умумий улуши 71,0 % ни ташкил этди, бу меъёрдан 10,0 баравар юқори эканлиги билан ажралиб турди ($\chi^2 = 41,86$; $p < 0,001$). Анаэроб турлар устунлиги тухумдонда кислородсиз, яллиғланишга мойил биотоп шаклланишини англатади. Бу ҳолат ооцит ривожланиши ва овуляция жараёнига салбий таъсир кўрсатиши мумкин.

Интеграл баҳолашда, дисбиоз индекси (DI) III гуруҳда $3,86 \pm 0,19$ бўлиб, меъёрдан таққослаш гуруҳидаги $1,02 \pm 0,09$ дан 3,78 марта (2,84 баравар) юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,001$). Chao1 индекси III гуруҳда $152,2 \pm 8,0$, таққослашда эса 214,1 $\pm 7,2$ бўлиб, 1,4 марта (61,9 қиймат) паст эканлиги қайд этилди ($p < 0,001$). Бу кўрсаткич тухумдон микробиотасида патоген ва шартли-патоген турлар

ҳимоячи турларга нисбатан кескин устунлик қилганини англатади.

Микробиота тур хилма-хиллигини баҳолашда Shannon α -диверситет индекси III гуруҳда $1,82 \pm 0,09$ ни ташкил этиб, барча гуруҳлар орасида энг паст кўрсаткич сифатида қайд этилди ($p < 0,001$). Бу турлар хилма-хиллигининг кескин камайганини ва микроэкологик тизим барқарорлигининг бузилганини англатади. Турлар сонини баҳоловчи Chao1 индекси ҳам пасайган бўлиб, III гуруҳда 152.2 ± 8.0 ни, таққослаш гуруҳида эса 214.1 ± 7.2 ни ташкил этди ($p < 0,001$). Бу турлар сонининг кескин камайганидан далолат беради.

Bray–Curtis β -диверситет таҳлили ва PCoA (Principal

Coordinates Analysis) натижаларига кўра, III гуруҳдаги микробиота профилилари таққослаш ва бошқа асосий гуруҳлардан кескин фарқ қилган ҳолда алоҳида кластер ҳосил қилди (PERMANOVA, $p < 0,001$). Бу таҳлил тухумдон микробиотаси таркибий профилининг мутлақо ўзгача ва мукамал дисбиозга хос эканини статистик жиҳатдан тасдиқлади.

Таққослаш гуруҳида эса микробиота таркиби физиологик меъёрга мос бўлиб, *Lactobacillus* spp. устунлиги сақланган ($83,6 \pm 2,4$ %), шартли-патоген турлар аниқланмаган, дисбиоз индекси $1,18 \pm 0,09$, Shannon α -индекси эса $3,12 \pm 0,07$ бўлиб, тур хилма-хиллиги ва биоценоз барқарорлиги юқори даражада сақланган (1-жадвал).

1-жадвал

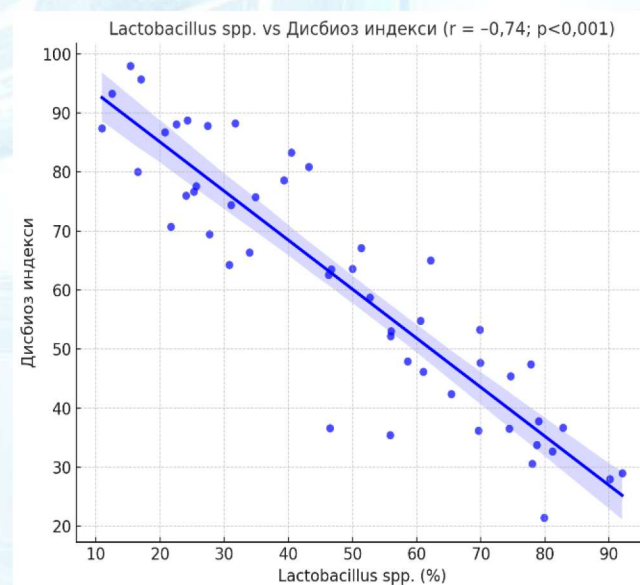
Тадқиқотга киритилган аёллар репродуктив тизими микробиотасининг таркибий кўрсаткичлари ($M \pm m$)

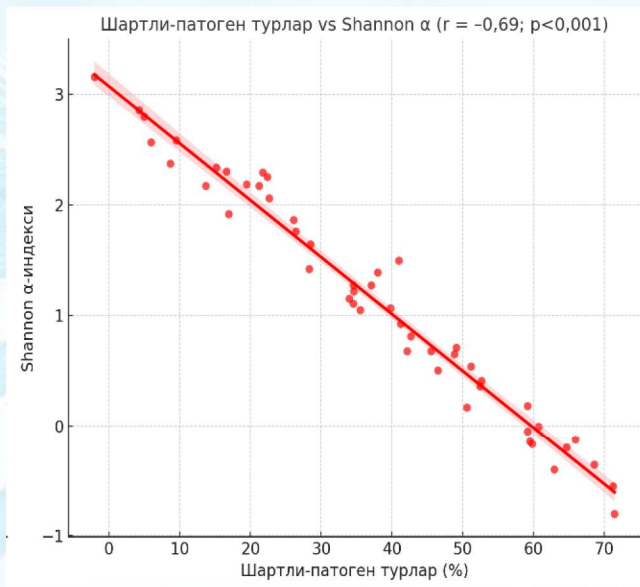
Кўрсаткичлар	I гуруҳ (n=30)	II гуруҳ (n=30)	III гуруҳ (n=30)	Таққослаш гуруҳи (n=30)
<i>Lactobacillus</i> spp.	$41,3 \pm 2,8$	$22,4 \pm 1,8$	0.0	$83,6 \pm 2,4$
<i>Gardnerella vaginalis</i>	$24,7 \pm 1,9$	0.0	0.0	$2,6 \pm 0,8$
<i>Atopobium vaginae</i>	$21,8 \pm 1,6$	0.0	0.0	0.0
<i>Prevotella</i> spp.	$21,8 \pm 1,8$	0.0	0.0	0.0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.0	$21,5 \pm 1,6$	0.0	0.0
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.0	$20,4 \pm 1,5$	0.0	0.0
<i>Escherichia coli</i>	0.0	$21,4 \pm 1,7$	0.0	0.0
<i>Propionibacterium acnes</i>	0.0	0.0	$24,1 \pm 1,7$	0.0
<i>Fingoldia magna</i>	0.0	0.0	$23,5 \pm 1,6$	0.0
<i>Peptoniphilus</i> spp.	0.0	0.0	$23,4 \pm 1,5$	0.0

Изоҳ: $p < 0,05$ даражасида ишончли фарқ таққослаш гуруҳига нисбатан.

Статистик таҳлил натижалари микробиота дисбиози локализацияси тухумдонга яқинлашган сари микробиологик бузилишлар чуқурлашиши ва диверситетнинг пасайиши тенденциясини яққол тасдиқлади. Микробиота профилидаги бундай ўзгаришлар репродуктив тизим тўқималарида иммунологик ва гормонал дисбалансга, гормонал ўзгаришлар эса гипоталамо-гипофиз-тухумдон ўқи функциясида издан чиқишга олиб келиши мумкин.

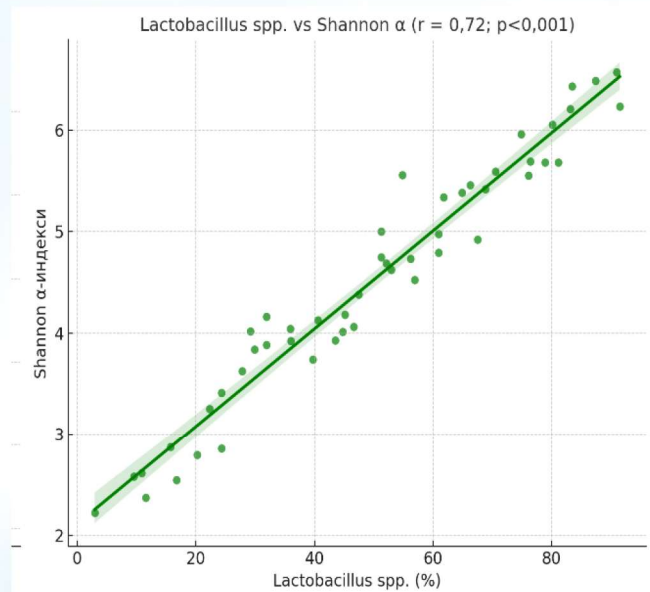
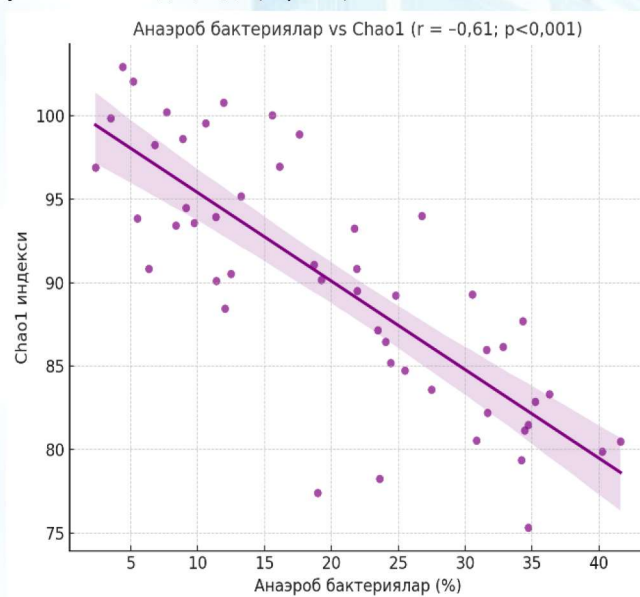
Ўтказилган корреляцион таҳлил натижалари репродуктив тизим микробиотаси кўрсаткичлари ва биоценознинг интеграл индекслари ўртасида бир қатор корреляцион боғлиқликлар мавжудлигини аниқлади. *Lactobacillus* spp. нисбий улуши билан дисбиоз индекси ўртасида кучли салбий корреляция кузатилди ($r = -0,74$; $p < 0,001$), бу биопротектив турлар улуши пасайган сари дисбиоз индекси мутаносиб равишда ортиб боришини кўрсатди. Шартли-патоген турлар — *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella* spp. — улуши Shannon α -индекси билан ишончли салбий боғлиқликка эга бўлиб ($r = -0,69$; $p < 0,001$), турлар хилма-хиллигининг камайиши шартли-патоген турлар доминантлиги фонида кечиши аниқланди (1-расм).





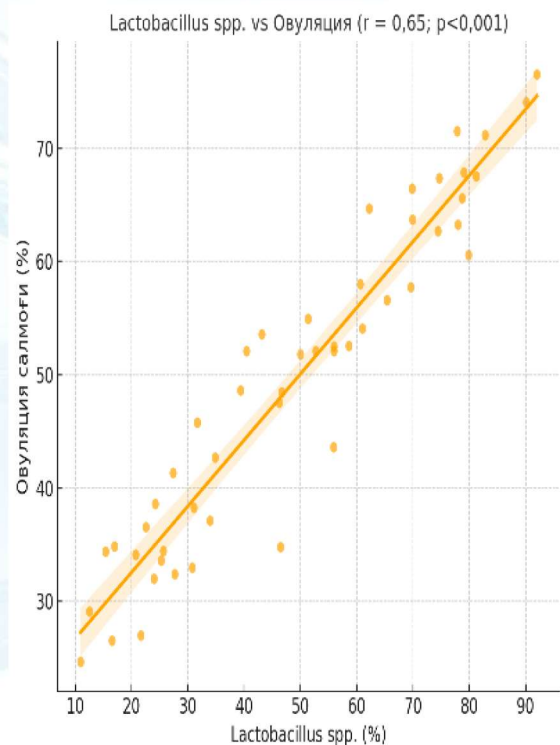
1-расм. *Lactobacillus spp.* нисбий улуши ва дисбиоз индекси, ҳамда шартли-патоген турлар улуши ва Shannon α-индекси ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

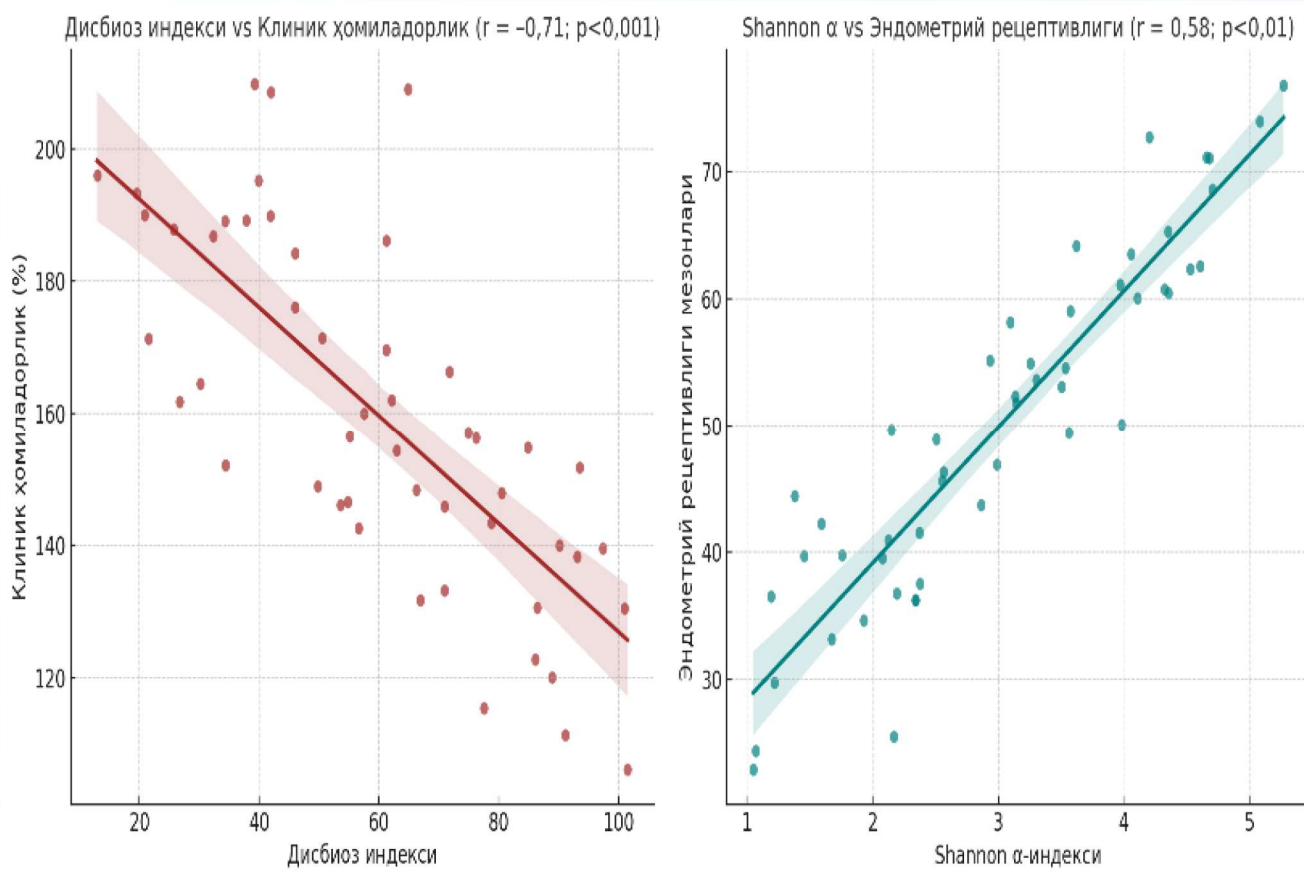
Анаэроб бактериялар — *Propionibacterium acnes*, *Finegoldia magna*, *Peptoniphilus spp.* — устунлиги Chao1 индекси билан ўртача салбий корреляция кўрсатди ($r = -0,61$; $p < 0,001$), бу эса турлар миқдорининг камайиши тухумдон микробиотаси дисбиози билан узвий боғлиқ эканлигини англатди. Шу билан бирга, *Lactobacillus spp.* улуши Shannon α-индекси билан мусбат корреляцияга эга бўлиб ($r = 0,72$; $p < 0,001$), ҳимоячи турлар сақланиши микробиота турлар хилма-хиллигини қўллаб-қувватлашда муҳим роль ўйнашини тасдиқлади (2-расм).



2-расм. Анаэроб бактериялар устунлиги ва Chao1 индекси, ҳамда *Lactobacillus spp.* нисбий улуши ва Shannon α-индекси ўртасидаги корреляцион боғлиқлик

Клиник мезонлар билан корреляцион боғлиқлик таҳлилида *Lactobacillus spp.* Қин миқдор кўрсаткичи билан овуляция салмоғи ўртасида мусбат корреляция кўрсатди ($r = 0,65$; $p < 0,001$), дисбиоз индекси эса клиник ҳомиладорлик қайд этилиши билан кучли салбий корреляцияга эга бўлди ($r = -0,71$; $p < 0,001$), Shannon α-индекси эса эндометрий рецептивлиги мезонлари ($RI \leq 0,62$, эндометрий қалинлиги ≥ 8 мм) билан ўртача мусбат боғлиқлик намоён қилди ($r = 0,58$; $p < 0,01$) (3-расм).





3-расм. Клиник мезонлар билан *Lactobacillus* spp. нисбий улуши ва овуляция салмоғи, дисбиоз индекси ва клиник ҳомиладорлик, ҳамда Shannon α-индекси ва эндометрий рецептивлиги мезонлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик.

Ушбу натижалар биопротектив турлар танқислиги ва патоген ҳамда шартли-патоген турлар устунлиги биоценоз барқарорлигини издан чиқарганини, диверситет ва турлар бойлиги камайиши эса иммун-гомеостаз бузилиши ва репродуктив функция сусайиши билан уйғун кечишини кўрсатди.

Олинган маълумотлар патогенетик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб, кейинги босқичда ROC-анализ ва логистик регрессия ёрдамида прогношлаш моделларини ишлаб чиқишда қўлланилиши мумкин.

Мазкур тадқиқотда биз репродуктив тизим микробиотаси кўрсаткичларига асосланган ҳолда бепуштлиқ ривожланиши хавфини индивидуал баҳолаш имконини берадиган илмий асосланган прогношлаш моделини ишлаб чиқдик. Модельнинг асосий вазифаси — микробиота

дисбиози аниқланган аёлларда бепуштлиқка олиб келувчи патогенетик омилларни эрта аниқлаш, хавф даражасини баҳолаш ва профилактика ҳамда коррекцияловчи даволаш тактикасини индивидуаллаштиришдан иборат.

Прогностик моделни яратишда микробиота ҳолатининг анатомик локализацияга кўра фарқлари (қин, эндометрий, тухумдон) ва таркибий ўзгаришлари инobatга олинди. Биопротектив омиллар сифатида *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* ва *Bifidobacterium* spp., хавф омиллари сифатида эса *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella* spp., *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Propionibacterium acnes*, *Fingoldia magna* ва *Peptoniphilus* spp. турлари киритилди. Логистик регрессия таҳлили натижалари 3.6-жадвалда келтирилган (3.5-жадвал).

2-жадвал.

Логистик регрессия моделида микробиота кўрсаткичларининг Odds Ratio (OR) ва ишонч оралиқлари (CI)

Кўрсаткич	OR	95% CI	P
<i>Lactobacillus</i> spp. ≤ 40%	3,42	1,92 – 6,10	<0,001
<i>Gardnerella vaginalis</i> ≥ 20%	2,95	1,64 – 5,31	<0,001
<i>Atopobium vaginae</i> ≥ 18%	2,71	1,50 – 4,88	0,002
<i>Prevotella</i> spp. ≥ 18%	2,58	1,38 – 4,80	0,003

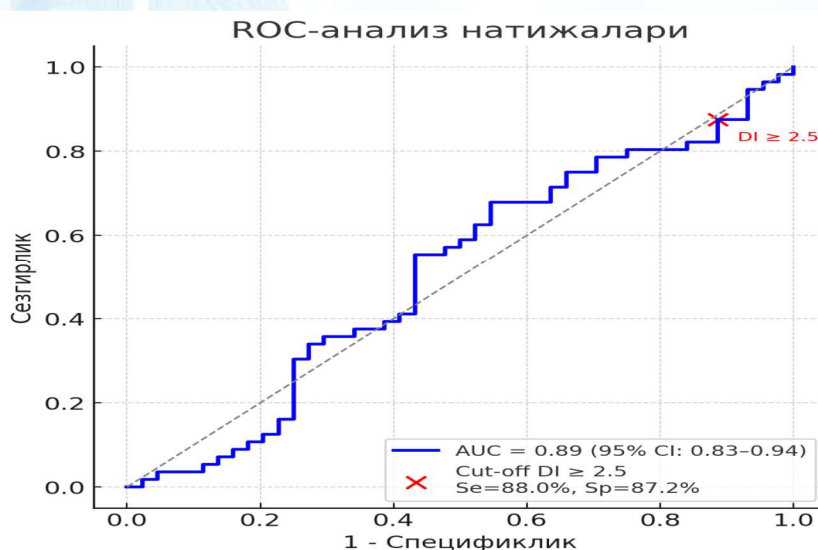
Кўрсаткич	OR	95% CI	P
<i>Streptococcus agalactiae</i> $\geq 20\%$	2,12	1,21 – 3,72	0,008
<i>Enterococcus faecalis</i> $\geq 20\%$	1,95	1,08 – 3,49	0,017
<i>Escherichia coli</i> $\geq 20\%$	1,88	1,05 – 3,38	0,021
<i>Propionibacterium acnes</i> $\geq 22\%$	2,34	1,30 – 4,21	0,004
<i>Finegoldia magna</i> $\geq 22\%$	2,29	1,26 – 4,15	0,006
<i>Peptoniphilus spp.</i> $\geq 22\%$	2,41	1,34 – 4,36	0,004
Дисбиоз индекси (DI $\geq 2,5$)	4,85	2,42 – 9,74	<0,001
Shannon $\alpha \leq 2,0$	3,12	1,70 – 5,72	<0,001
Chao1 ≤ 160	2,74	1,48 – 5,09	0,002

Бепуштлиқ ривожланиши хавфини модели логистик регрессия усулида қурилди ва қуйидаги умумий формулага асосланди:

Бу ерда R — бепуштлиқ ривожланиши хавфи; X — микробиота турлари миқдори ёки индекси; β — ҳар бир кўрсаткичнинг таъсир коэффициенти (Odds Ratio асосида ҳисобланади). Моделда R < 30% — паст хавф, 30–60% — ўрта хавф, $\geq 60\%$ — юқори хавф деб баҳоланади.

Ўтказилган ROC-анализ натижалари моделнинг юқори прогностик қийматга эга эканлигини тасдиқлади. Аниқланган AUC (Area Under the Curve) 0,89 (95% CI: 0,83–0,94; $p < 0,001$) ни ташкил этди, бу эса тестнинг

аъло даражадаги прогностик имкониятга эгалигидан далолат беради. Cut-off қиймати сифатида DI $\geq 2,5$ белгиланганда, сезгирлик 88,0% ва спецификлик 87,2% кўрсаткичлари қайд этилди. Ушбу натижалар биомаркернинг юқори ишонч даражасига эгаллигини ва клиник амалиётда репродуктив тизим микробиотаси дисбиози билан боғлиқ ҳолатларни ташхислаш ва прогностлашда самарали қўлланилиши мумкинлигини исботлайди (4-расм).



4-расм. Тадқиқотга киритилган аёлларда бепуштлиқни прогностлаш моделини ROC анализ таҳлили

Натижаларда сезгирлик (Se) 88,0% даражасида қайд этилди, яъни модел бепуштлиқка олиб келиши мумкин бўлган ҳолатларни тўғри аниқлашда юқори қобилиятга эга. Спецификлик (Sp) эса 87,2% ни ташкил этди, бу эса моделнинг салбий ҳолатларни тўғри ажратиш қобилияти юқори эканлигини кўрсатади. Шу тариқа, ROC чизиғи диагоналдан анча юқори жойлашган бўлиб, моделнинг тасодифий аниқлаш эҳтимолига нисбатан прогностик қиймати кескин юқори эканлиги аниқланди.

Шунингдек, ROC-анализ натижалари асосида оптимал кесиш нуқтаси (cut-off value) ҳам аниқланди. Мазкур

нуқта сезгирлик ва спецификлик ўртасидаги мувозанатни таъминлайди, бу эса клиник амалиётда хавф даражасига кўра беморларни тўғри тоифалаш имконини беради. Оптимал кесиш нуқтаси қиймати асосида паст, ўртача ва юқори хавф категориялари белгиланиши мумкин, бу эса даволаш ва профилактика тактикасида аниқ йўналиш бериш имконини яратади.

Амалиётда бундай прогностлаш модели репродуктив тизим микробиотаси дисбиози билан боғлиқ бепушт аёлларда даволашга киришишдан олдин беморларни комплекс баҳолашда катта аҳамиятга эга бўлади. Хавфи юқори аёлларда

микробиота мувозанатини тиклашга қаратилган комплекс терапия — пробиотик воситалар, мақсадли антибактериал протоколлар ва гормонал балансни меъёрлаштириш тавсия қилиниши мумкин. Даволашдан кейин микробиота таркиби ва гормонал профил қайта баҳоланиб, модел орқали терапия самарадорлиги мониторинг қилинади.

Шундай қилиб, микробиота таркиби ва миқдорий кўрсаткичларига асосланган прогнозлаш модели бепуштлик патогенезини чуқур англаш, эрта ташхис қўйиш ва индивидуал даволаш стратегияларини ишлаб чиқишда юқори илмий ва клиник аҳамиятга эга бўлади, шунингдек, репродуктив натижаларни оптималлаштиришга хизмат қилади.

Хулоса. Турли репродуктив тизим биотопларидаги микробиота ҳолатини таҳлил қилиш натижалари аёлларда бепуштлик патогенезида дисбиознинг муҳим клиник аҳамиятга эга эканини кўрсатди. Қин ва цервикал канал, эндометрий ва бачадон найлари ҳамда тухумдон микробиотасида лактобациллалар улушининг кескин камайиши, шартли-патоген ва анаэроб турларнинг устунлиги, шунингдек турлар хилма-хиллигининг пасайиши иммун-гомеостазнинг бузилиши, локал яллиғланиш реакцияларининг кучайиши ва эндометрий рецептивлигининг сусайиши билан узвий боғлиқ бўлиб чиқди.

Дисбиоз индекси (DI), Shannon α -диверситет ва

Chao1 индекси каби интеграл кўрсаткичлар микробиота барқарорлиги ва турлар хилма-хиллигини баҳолашда юқори аҳамиятга эга бўлиб, уларнинг кескин ўзгариши клиник жиҳатдан салбий оқибатлар билан уйғун кечди. Корреляцион таҳлил натижалари биопротектив турлар (*Lactobacillus* spp.) камайиши ва шартли-патоген турлар кўпайиши биоценоз барқарорлигини издан чиқарганини, бу эса овуляция кўрсаткичлари, эндометрий рецептивлиги ва ҳомиладорлик натижалари билан тўғридан-тўғри боғлиқ эканини тасдиқлади.

Логистик регрессия ва ROC-анализ натижалари асосида ишлаб чиқилган прогнозлаш модели микробиота кўрсаткичлари орқали бепуштлик ривожланиши хавфини индивидуал баҳолашда юқори сезгирлик ва спецификликка эгалиги билан ажралиб турди (AUC = 0,89). Бу эса клиник амалиётда юқори хавф гуруҳларини аниқлаш ва улар учун индивидуал профилактика ҳамда корректив даволаш тактикаси ишлаб чиқиш имконини беради.

Шундай қилиб, турли биотопларда микробиота дисбиозини аниқлаш ва интеграл кўрсаткичлар асосида баҳолаш бепуштлик патогенезини чуқур англаш, эрта ташхис қўйиш ва даволаш стратегияларини самарали индивидуаллаштиришда муҳим аҳамиятга эга бўлиб, репродуктив натижаларни яхшилашга хизмат қилади.

ФЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Абубакиров А.Н., Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Женское бесплодие: диагностика проблемы и пути преодоления. Охрана материнства и детства. 2019;1(33):42-47.
2. Буштырева И.О., Буштырев В.А., Баринова В.В., Кузнецова Н.Б. Микробиом женской репродуктивной системы: вопросов больше, чем ответов. Главный врач Юга России. 2018;(3):49-52.
3. Цыпурдеева Н.Д., Шипицына Е.В., Савичева А.М., Гзгзян А.М., Коган И.Ю. Состав микробиоты эндометрия и степень выраженности хронического эндометрита у пациенток с неэффективными протоколами ЭКО. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67(2):5-15.
4. Кузьмин В.Н., Стома И.О., Адамян Л.В. Микробиом в акушерстве и гинекологии: переоценка взглядов на микробное сообщество. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2020;9(2):94-98.
5. Крысанова А.А., Сторожева К.В., Будилова О.В. и др. Архитектоника микробиоты эндометрия у женщин с бесплодием различного генеза. Клиническая лабораторная диагностика. 2024;69(9):468-477.
6. Алиева У.Г. Особенности микробиологических показателей при хронических воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов. Пермский медицинский журнал. 2020;37(1):41-47.
7. Головешкина Е.Н., Скачкова Т.С., Акимкин В.Г. Резидентная микробиота эндометрия. Фундаментальная и клиническая медицина. 2024;9(1):102-111.
8. Moreno I., Codoñer F.M., Vilella F., Valbuena D., Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. Am J Obstet Gynecol. 2016;215(6):684-703.
9. Chen C., Song X., Wei W., Zhong H., Dai J., Li J. et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nat Commun. 2017;8:875.
10. Fransiak J.M., Scott R.T. Jr. Endometrial microbiome: an emerging player in reproduction. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(6):697-703.

11. Benner M., Ferwerda G., Joosten I., van der Molen R.G. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Hum Reprod Update*. 2018;24(4):393-415.
12. Koedooder R., Singer M., Savelkoul P.H.M., Morré S.A., Al-Nasiry S. Vaginal microbiome and IVF outcomes: a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2020;40(5):669-678.
13. Liu Y., Wong C.K., Wong P.T., Liu Q., Chu H., Yeung W.S. Alterations in endometrial microbiota in recurrent implantation failure patients. *J Transl Med*. 2021;19:304.
14. Verstraelen H., Vilchez-Vargas R., Desimpel F., et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women. *PeerJ*. 2016;4:e1602.
15. Al-Nasiry S., Ambrosino E., Schlaepfer M., Morré S.A., Spinelli M., Mueller M. et al. The interplay between reproductive tract microbiota and immunological system in human reproduction. *Front Immunol*. 2020;11:378.
16. Punzón-Jiménez P., Labarta E. The impact of the female genital tract microbiome in women health and reproduction: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(10):2519-2541.
17. García-Velasco J.A., Budding D., Malfertheiner S.F., Mühlhans S., et al. The reproductive microbiome — clinical practice recommendations for fertility specialists. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(1):443-453.
18. Fang R.L., Chen L.X., Shu W.S., Yao S.Z., Wang S.W., Chen Y.Q. Barcoded sequencing reveals diverse intrauterine microbiomes in patients with endometrial polyps. *Am J Transl Res*. 2016;8(3):1581-1592.
19. France M., Alizadeh M., Brown S., Ma B., Ravel J. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. *Nat Microbiol*. 2022;7(3):367-378.
20. Wang Z., Zhang L., Liu X., Xu L. The role of reproductive tract microbiota in gynecological health and diseases. *J Reprod Immunol*. 2025;167:104418.