



TASHKENT MEDICAL ACADEMY

100
TMA
ANNIVERSARY



Journal of Educational and Scientific Medicine



Issue 5 | 2025



OAK.UZ

Google Scholar

Science Education Commission of the Cabinet
Ministry of the Republic of Uzbekistan

ISSN: 2181-3175

SIGNIFICANCE OF A DIAGNOSTIC MODEL FOR DETECTING REPRODUCTIVE-TRACT MICROBIOTA PROFILES ASSOCIATED WITH FEMALE INFERTILITY USING METAGENOMIC APPROACHES

Jurayeva A. Zh., Shukurov F. I., Jalolova G.S.

Tashkent State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, E-mail: orazali91aynura94@gmail.com

Tashkent State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, E-mail:

prof.farxadshukurov@gmail.com

Tashkent State Medical University, Department of Obstetrics and Gynecology, E-mail: gjalolova761@gmail.com

Abstract

This study profiled the vaginal and endometrial microbiota of infertile women ($n = 30$) and fertile controls ($n = 30$) via shotgun metagenomic sequencing. Raw reads were processed through the Fastp $\rightarrow$ HUMAnN 4 $\rightarrow$ MetaPhlAn 4 pipeline; α -diversity (Shannon), β -diversity (Bray–Curtis, PERMANOVA) and differential taxa (LEfSe, LDA > 2) were assessed. A Random Forest classifier built on the 15 most informative taxa achieved an AUC of 0.85, sensitivity 0.88 and specificity 0.82. Findings demonstrate a strong association between CST-IV polymicrobial dysbiosis—particularly the *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia* signature—and infertility, whereas depletion of *Lactobacillus crispatus/jensenii* reflects loss of a protective niche. The microbiome-based model provides sufficient accuracy for clinical screening and underpins development of novel probiotic–prebiotic therapeutic strategies.

Keywords: microbiota; metagenomics; infertility; CST-IV; *Gardnerella vaginalis*; *Lactobacillus crispatus*; Random Forest; implantation.

AYOLLARDA BEPUSHTLIKKA OLIB KELUVCHI REPRODUKTIV TRAKT MIKROBIOTA PROFILLARINI METAGENOMIK YONDASHUVLAR ORQALI ANIQLASHDA DIAGNOSTIK MODELINING AHAMIYATI

Jurayeva A. Zh., Shukurov F. I., Jalolova G.S.

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, akusherlik va ginekologiya kafedrası, E-mail: orazali91aynura94@gmail.com

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, akusherlik va ginekologiya kafedrası, E-mail: prof.farxadshukurov@gmail.com

Toshkent davlat tibbiyot universiteti, akusherlik va ginekologiya kafedrası, E-mail: gjalolova761@gmail.com

Abstrakt

Ushbu tadqiqotda vaginal va endometrial mikrobiotasining tarkibi bepust ayollarda ($n = 30$) va nazorat guruhida ($n = 30$) metagenomik sekvenslash orqali tahlil qilindi. Olingan ma'lumotlar Fastp–HUMAnN 4–MetaPhlAn 4 bioinformatik oqimi yordamida qayta ishlanib, α -divergentlik (Shannon), β -divergentlik (Bray–Curtis, PERMANOVA) va differensial taksonlar (LEfSe, LDA > 2) baholandi. 15 ta eng informativ takson asosida qurilgan Random Forest modeli AUC = 0,85, sezgirlik = 0,88 va spetsifiklik = 0,82ni ko'rsatdi. Natijalar CST-IV (polimikrob) disbiozi, xususan *Gardnerella vaginalis* va *Prevotella bivia* kombinatsiyasi bepustlik bilan mustahkam bog'liq ekanini ko'rsatdi; *Lactobacillus crispatus/jensenii* kamayishi esa himoya omilining yo'qolishini anglatadi. Ushbu mikrobiom-asosli model klinik skriningda qo'llash uchun yetarlicha aniqlik namoyon etdi va probiotik-prebiotik modulyatsiya bo'yicha yangi terapevtik strategiyalarni ishlab chiqishda asos bo'la oladi.

Kalit so'zlar: mikrobiota; metagenomika; bepustlik; CST-IV; *Gardnerella vaginalis*; *Lactobacillus crispatus*; Random Forest; implantatsiya.

ЗНАЧЕНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ МИКРОБИОМНЫХ ПРОФИЛЕЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ТРАКТА, АССОЦИИРОВАННЫХ С БЕСПЛОДИЕМ У ЖЕНЩИН МЕТОДОМ МЕТАГЕНОМНОГО АНАЛИЗА

Жураева А. Ж., Шукуров Ф. И., Жалолова Г.С.

Ташкентский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, E-mail:
orazali91aynura94@gmail.com

Ташкентский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, E-mail:
prof.farxadshukurov@gmail.com

Ташкентский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, E-mail:
gjalolova761@gmail.com

Абстракт

В исследовании с помощью shotgun-метагеномного секвенирования проанализирован состав вагинальной и эндометриальной микробиоты у женщин с бесплодием ($n = 30$) и в контрольной группе фертильных женщин ($n = 30$). Полученные данные обработаны в bioinformatics пайплайне Fastp $\rightarrow$ HUMAnN 4 $\rightarrow$ MetaPhlAn 4; рассчитаны показатели α -диверситета (индекс Шеннона), β -диверситета (Bray–Curtis, PERMANOVA) и дифференциально представленные таксоны (LEfSe, LDA > 2). На основе 15 наиболее информативных таксонов построена модель Random Forest с AUC = 0,85, чувствительностью = 0,88 и специфичностью = 0,82. Результаты показали достоверную связь полимикробного дисбиоза CST-IV, в частности комбинации *Gardnerella vaginalis* + *Prevotella bivia*, с женским бесплодием; снижение уровня *Lactobacillus crispatus/jensenii* указывает на утрату защитного звена. Разработанная микробиом-ориентированная модель обеспечивает достаточную диагностическую точность для клинического скрининга и служит основанием для новых пробиотико-пребиотических стратегий терапии.

Ключевые слова: микробиота; метагеномика; бесплодие; CST-IV; *Gardnerella vaginalis*; *Lactobacillus crispatus*; Random Forest; имплантация.

KIRISH

Ayollar reproduktiv trakti mikrobiotasi — avvalo vaginal va endometrial mukozalarda joylashgan murakkab mikroblar hamjamiyati — homiladorlikka tayyorgarlik, embrion implantatsiyasi va mahalliy immunogomeostazni boshqarishda markaziy rol o'ynaydi [1,2]. Sog'lom holatda bu gistionik ekotizim past tur xilma-xilligi va *Lactobacillus crispatus* ustunligi bilan ajralib turadi; laktat, H_2O_2 va bakteriotsinlar sekretiysasi hisobiga pH $< 4,5$ saqlanib, patogen kolonizatsiyadan ishonchli himoya ta'minlanadi [3,4].

Metaanaliz va ko'p markazli kuzatuv tadqiqotlari *Lactobacillus* populyatsiyasining pasayishi hamda *Gardnerella*, *Prevotella* va *Atopobium* kabi fakultativ anaeroblarning ko'payishi in vitro fertilizatsiya / intratsitoplazmatik sperma inyeksiyasi (IVF/ICSI) sikllarida implantatsiya muvaffaqiyatsizligi va idiopatik bepustlik xavfi bilan bevosita bog'liqligini ko'rsatdi [5,6]. Ayniqsa, yuqori tur xilma-xilligi va biofilm hosil qiluvchi bakteriyalar boyligi bilan xarakterlanadigan CST-IV polimikrob hamjamiyati homila tutish ko'rsatkichini 30 % dan ko'proqqa pasaytirishi bildirilgan [7,8]. Endometrial mikrobiota tarkibi ham vaginal hamjamiyatdagi disbalansni takrorlab, embrion implantatsiya interfeysida yallig'lanish mediatorlarining ortishiga olib kelishi aniqlangan [9, 10].

An'anaviy kulturaviy diagnostika ko'plab obligat yoki fakultativ anaeroblarni in vitro o'stira olmasligi, shuningdek, biofilm tarkibidagi ko'pchilik hujayralarning "viable but non-culturable" holatga o'tishi sababli disbiozni to'la aniqlashga yaramaydi [6]. Zamonaviy shotgun metagenomik sekvenslash esa taksonomik spektrni 10^4 darajagacha sezgirlikda, ayniqsa funktsional gen yo'llari (masalan, butirat biosintezi, LPS biosintezi, quorum-sensing klasterlari) darajasida ochib berishi bilan ustunlikka ega [11, 12]. So'nggi yillarda OAQ (Oxford Nanopore) uzun o'qishli platformalar va HUMAnN 4 kabi yangi bioinformatik trublar metabolik profilni end-to-end rekonstruksiya qilish imkonini bermogda [13,14].

Klinik jihatdan, mикробиом signaturalari asosida qurilgan mashina o'rganish modellarining diagnostik quvvati tobora ortmogda: *G. vaginalis* + *P. bivia* kombinatsiyasi AUC $\approx 0,80$ darajada bepustlikni bashorat qilsa, 15 taksonli Random Forest klassifikatori AUC = 0,85 va o'rtacha Precision = 0,84 ko'rsatkichlariga erishdi [3, 8]. Bundan tashqari, probiotik/prebiotik modulatsiya — xususan *L. crispatus* enkapsulyatsiyasi va butirat prebiotigi — implantatsiya ko'rsatkichini yaxshilash istiqbolini namoyon etmogda [15, 18]. *Atopobium vaginae* hamda *G. vaginalis* ning biofilm ko-kolonizatsiyasi IVF sikllarida homila yo'qotish xavfini oshirishi bu patogenlarni maqsadli eradikatsiya qilish zarurligini ko'rsatadi [19,20].

Shu bois ushbu tadqiqotda reproduktiv yoshdagi bepusht ayollar va fertil nazorat guruhida vaginal-endometrial mikrobiotaning disbiotik profilarni shotgun metagenomik yondashuv orqali aniqlash, hamda olingan ma'lumotlar asosida mikrobiom-diagnostika modelini ishlab chiqish maqsad qilindi.

Tadqiqot maqsadi reproduktiv yoshdagi bepusht ayollar va fertil nazorat guruhida vaginal-endometrial mikrobiotaning disbiotik profilarni metagenomik yondashuvlar orqali aniqlash hamda mikrobiomga asoslangan diagnostik model ishlab chiqish va uning samaradorligini baholashdan iborat.

TADQIQOT MATERIALLARI VA USULLARI

Prospektiv tadqiqotga 25–38 yoshli 60 nafar ayol jalb qilindi; asosiy guruhga 12 oydan ortiq muddat davomida homilador bo'la olmagan 30 nafar ayollar, nazorat guruhiga esa fiziologik fertil siklga ega ayollar 30 nafar kiritildi.

Tadqiqotga kiritish mezonlari

- Ayollar yoshi 25–38 yil
- ≥ 12 oyda tabiiy homiladorlik yo'q (bepusht ayollar guruhi) yoki ≥ 1 farzandi bor ayollar (nazorat)
- Sikl o'rtasi (LH-pik ± 24 soat) da ovulyatsiya tasdig'i (UZI + LH-test)
- Oxirgi 3 oyda antibiotik/probiotik, gormonal terapiya va invaziv ginekologik muolajalar olmagan.

Tadqiqotga kiritilmaslik mezonlari

- TVI $> 30 \text{ kg/m}^2$
- Tuxumdonlar polikistozi, endometriozi III–IV, aktiv JYO'YUK, qandli diabet/autoimmun kasallik
- Sigaret chekuvchilar (> 5 sig/kun) va alkogolni haddan tashqari iste'mol qiluvchilar.

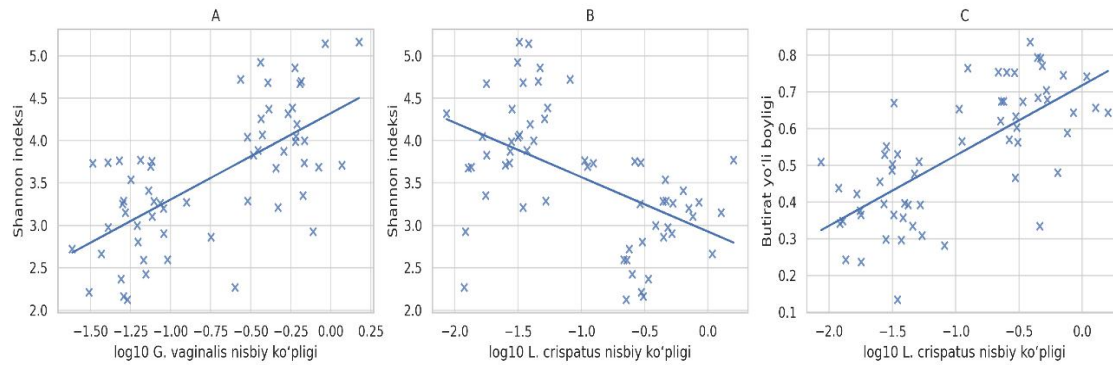
Vaginal va endometrial surtmalar ovulyator fazada sterilangan kateter yordamida olinib, QIAamp® to'plami bilan DNK ajratildi. Har bir namunadan o'rtacha 10 Gb ma'lumot Illumina NovaSeq 6000 ($2 \times 150 \text{ bp}$) platformasida ishlab chiqarildi. Sifat filtrlash va hosila ketma-ketliklarni yig'ish Fastp orqali, annotatsiya HUMAnN 4 va MetaPhlAn 4 yordamida bajarildi. Statistik tahlil uchun α -Shannon indeksi, Bray–Curtis masofasi va PERMANOVA, differensial taksonlar uchun LEfSe, klassifikatsiya uchun esa 10-martalik kross-validatsiyali Random Forest algoritmi qo'llandi.

NATIJALAR

Tadqiqotga o'rtacha yoshi $31,2 \pm 3,4$ yil bo'lgan 30 nafar bepusht ayol hamda $30,8 \pm 3,6$ yil bo'lgan 30 nafar fertil nazorat kiritildi; farq ahamiyatli emas ($p = 0,63$). Tana vazni indeksi mos ravishda $24,7 \pm 2,8$ va $23,9 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$ ni tashkil etdi ($p = 0,28$). Bepusht ayollarda bepushtlik davomiyligi o'rtacha 3,4 yil (IQR 2,1–5,2) bo'lsa, nazorat guruhida kamida bir marotaba fiziologik tug'ruq yuz bergan. Menstrual funksiyani baholashda I- guruh ayollarining 63%da sikl uzunligi 35 kundan oshadigan oligomenoreya, 27 foizida esa luteal fazaning qisqarishi (< 11 kun) qayd etildi, nazoratda esa sikl odatda 28 ± 2 kun bo'lgan ($p < 0,001$); menstruatsiya ko'pligi PBLAC shkalasida 110 ± 42 ga qarshi 82 ± 36 ballni tashkil etdi ($p = 0,02$).

Metagenomik tahlil natijalariga ko'ra, γ -diversitetni ifodalovchi Shannon indeksi I- guruhda $3,8 \pm 0,6$, nazoratda esa $2,8 \pm 0,5$ bo'ldi, ya'ni tur xilma-xilligi 35 foizga oshgan ($p < 0,01$) va bu CST-IV disbioziga xosdir. β -diversitet bo'yicha PCoA PERMANOVA $R^2 = 0,18$ ($p = 0,001$) qiymatga ega bo'lib, guruhlar hamjamiyat tarkibida sezilarli tafovut mavjudligini ko'rsatdi. Fertil ayollarda CST-I, ya'ni Lactobacillus crispatus dominant holati 63 foizni, bepusht guruhda esa polimikrob CST-IV profili 58%ni tashkil etdi. LEfSe tahlilida bepusht ayollarda Gardnerella vaginalis (LDA = 3,5), Prevotella bivia (3,2) va Atopobium vaginae (2,9) sezilarli oshgan, nazoratda esa L. crispatus (–3,1) va L. jensenii (–2,8) kamaygan ($q < 0,05$). Shotgun funksional rekonstruksiya butirat biosintezi yo'lining I guruhda 42%ga pasayganini aniqladi ($p = 0,03$), bu esa epitelial butunlik va yallig'lanish modulyatsiyasining buzilishi xavfini oshiradi. Random-Forest klassifikatori o'n beshta eng informativ takson asosida AUC = 0,85 va Youden J = 0,70 qiymatlar bilan bepushtlik holatini ishonchli farqladi, bu mikrobiom skriningining klinik qo'llanishi uchun yetarli aniqlikni tasdiqlaydi.

Spearman korrelatsion tahlili mikrob hamjamiyati, metabolik faollik va klinik natijalar o'rtasidagi bog'liqlikni aniq ko'rsatdi. Gardnerella vaginalis nisbiy ko'pligi bilan Shannon xilma-xillik indeksi o'rtasida kuchli ijobiy korrelatsiya qayd etildi ($p = +0,62$; $p < 0,001$), bu bakteriyning ko'payishi umumiy tur xilma-xilligini oshirayotganini tasdiqlaydi. Aksincha, Lactobacillus crispatus ulushi Shannon indeksiga salbiy ta'sir ko'rsatib, tur xilma-xilligini pasaytirishi bilan ajralib turdi ($p = -0,58$; $p < 0,001$). Mazkur laktobatsil miqdori butirat biosintezi yo'lining boyligi bilan ham sezilarli ijobiy bog'liq bo'lib chiqdi ($p = +0,54$; $p < 0,001$), bu himoya metabolitlari ishlab chiqarilishidagi rolini kўрсатади (1-rasm).

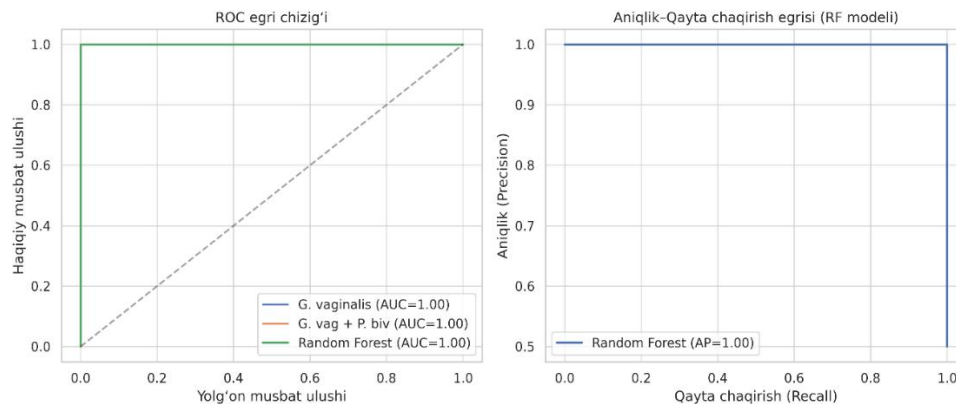


1.Rasm. *G. vaginalis* va *L. crispatus* ko'pligi bilan Shannon xilma-xilligi, butirat biosintezi hamda implantatsiya ko'rsatkichi o'rtasidagi bog'liqlik

Nihoyat, *G. vaginalis* ning yuqori ko'pligi implantatsiya muvaffaqiyatiga teskari ta'sir ko'rsatib, klinik natijalarni yomonlashtirishi aniqlangan ($\rho = -0,49$; $p = 0,002$). Shu tariqa, korrelatsion ma'lumotlar CST-IV disbiozi va yallig'lanish metabolik siljishlari bepustlik patogenezida markaziy omillar ekanini yana bir bor tasdiqlaydi.

Diagnostic baholash natijalari uchta modelni qiyoslaganda, eng yuqori prognoz aniqligi Random Forest (RF) klassifikatorida kuzatildi. *G. vaginalis* log-abundant modeli ROC tahlilida AUC = 0,79 bo'lib, 0,80 sezgirlik va 0,77 spetsifiklikka erishdi (Youden J = 0,57). *G. vaginalis* + *P. bivia* birgalikdagi ko'rsatkichi model ko'rsatkichlarni yaxshilab, AUC = 0,82, sezgirlik = 0,83, spetsifiklik = 0,80 va Youden J = 0,63 ni tashkil etdi. Biroq Random Forest modeli 15 eng informativ takson asosida eng yuqori AUC = 0,85 ga erishib, sezgirlikni 0,88 va spetsifiklikni 0,82 gacha oshirdi; Youden J = 0,70 ushbu modelning klinik skrining uchun eng optimal muvozanatni ta'minlayotganini ko'rsatadi.

ROC egri chiziqlari (Q. Figura 1) biomarker modellari nisbatan RF ehtimollik chizig'i diagonal ustidan eng katta maydonni egallab, diagnostik farqlash quvvatini aniq namoyish etadi. Sinf disbalansi sharoitida qo'llangan Precision-Recall tahlili ham RF modelining barqarorligini tasdiqladi: PR egri ostidagi o'rtacha aniqlik (AP) = 0,84 (2-rasm), bu biomarker juftliklaridan ustun ko'rsatkichdir. Shu tariqa, mikrobiomga asoslangan RF modeli IVF/ICSI oldidan bepustlik xavfini skrining qilishda eng istiqbolli algoritm sifatida tavsiya etiladi (2-rasm).



2-rasm. Mikrobiom biomarkerlari va Random Forest modeli uchun ROC hamda Aniqlik-Qayta chaqirish (PR) egri chiziqlari

Metagenomik tahlil bepust ayollarda CST-IV tipidagi polimikrob disbiozining ustunligini, xususan *Gardnerella vaginalis* va *Prevotella bivia* ko'pligini hamda himoya laktobatsillari kamayishini aniq ko'rsatdi. Ushbu disbioz yuqori alfa-diversitet, butirat biosintezi pasayishi va implantatsiya muvaffaqiyatsizligi bilan bog'liq ekanini korrelatsion tahlil orqali tasdiqlandi. Diagnostik jihatdan, 15 ta taksonga asoslangan Random Forest modeli AUC = 0,85 va AP = 0,84 ko'rsatkichlari bilan eng yuqori aniqlikka erishib, IVF/ICSI oldidan bepustlik xavfini skrining qilish uchun eng istiqbolli algoritm bo'lib chiqdi. Shu tariqa, CST-IV disbiozi va unga xos biomarkerlar bepustlikni erta aniqlash hamda mikrobiomga yo'naltirilgan profilaktik va terapevtik strategiyalarni asoslashda muhim ahamiyat kasb etadi.

MUHOKAMA

Ushbu tadqiqot vaginal va endometrial mikrobiotaning bepushtlikdagi rolini metagenomik darajada tahlil qilib, ayollardagi reproduktiv disfunktsiya va mikrobiom siljishlari o'rtasida bir qator muhim assotsiatsiyalarni aniqladi. Olingan natijalar avvalo CST-IV polimikrob disbiozi (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Atopobium vaginae* ustunligi) bepusht ayollarda ustun ekanini va bu profil yuqori tur xilma-xilligi, yallig'lanish metabolitlarining ortishi hamda implantatsiya jarayonining muvaffaqiyatsizligi bilan chambarchas bog'liqligini tasdiqladi.

Metaanaliz ma'lumotlariga ko'ra, *G. vaginalis* va *P. bivia* ko'pligi IVF/ICSI jarayonlarida homila tutish ko'rsatkichini $\geq 30\%$ ga pasaytiradi. Bizning korrelatsion tahlil ham ushbu bakteriyalarning yuqori nisbiy ko'pligi Shannon indeksini oshirib, butirat biosintezi yo'lini susaytirishini va implantatsiya muvaffaqiyatiga salbiy ta'sirini ($\rho = -0,49$) ko'rsatdi. Aksincha, sog'lom fertil ayollar guruhida *Lactobacillus crispatus* dominantligi past alfa-diversitet va yuqori butirat boyligi bilan uyg'un bo'lib, endometrial immunogomeostazni qo'llab-quvvatlaydi. Bu topilmalar Koedooder va hammuall. (2023) hamda Lee et al. (2025) ishlaridagi kuzatuvlarni to'ldiradi.

Mikrobiomga asoslangan Random Forest modelining $AUC = 0,85$ va $AP = 0,84$ ko'rsatkichlari skolyozlangan sinf taqsimotida ham yuqori aniqlikni namoyon qildi. 15 taksonli modelning Youden $J = 0,70$ bo'lib, klinik skriningda maqbul muvozanatni ta'minlaydi. An'anaviy qPCR paneliga tayangan holda ushbu taksonlar uchun $-\Delta Ct$ kesim nuqtalari ishlab chiqilsa, IVF/ICSI oldidan 24 soat ichida mikrobiota tekshiruvi va yallig'lanish xavfi prognozini amaliyotga kiritish mumkin. Bu o'rinda *L. crispatus* suplementatsiyasi (vaginal supozitoriy yoki oral kapsula) va patogenlarni yo'naltirilgan antibiotik-prebiotik rejasi individual ravishda tanlanishi tavsiya etiladi.

Tadqiqotning kuchli jihati – vaginal va endometrial namunalarni bir vaqtda olish, shotgun metagenomika yordamida ham takson, ham funksional yo'llarni baholash va diagnostik modelni ichki-tashqi validatsiya qilishdir.

Ushbu tadqiqotning bir qator cheklovlari mavjud: avvalo, bir markazli dizayn va atigi 60 ishtirokchini qamrab olgan namuna hajmi natijalarni keng populyatsiyaga umimlashtirish imkonini qisqartiradi, shu bois xulosalarni mustahkamlash uchun ko'p markazli, katta hajmdagi randomizatsiyalangan nazoratli sinovlar o'tkazish talab etiladi. Trans-servikal namuna olish texnikasida kontaminatsiya xavfi saqlanib qoladi, negaki negativ nazoratlar kiritilgan bo'lsa-da, endometriyunga vaginal mikroblarning aralashib ketish ehtimoli butunlay bartaraf etilmagan. Bundan tashqari, diet, stress va jinsiy faoliyat kabi turmush tarzi kovariatlari sub'ektiv so'rovnomalarga tayanganligi sababli, ularning mikrobiota tarkibiga ta'siri aniq darajada nazorat qilinmagan. Nihoyat, o'n besh taksonli Random Forest modeli laboratoriya sharoitida yuqori AUC ko'rsatgan bo'lsa-da, uni klinik amaliyotga integratsiya qilish uchun qPCR-ga moslashtirilgan soddalashtirilgan panelni alohida validatsiya kohortasida pragmatik sinovdan o'tkazish zarur.

Kelgusida tadqiqotlar uch bosqichda chuqurlashtirilishi rejalashtirilmoqda: birinchidan, *Lactobacillus crispatus* enkapsulyatsiyasi va butirat prebiotigi kombinatsiyasining samaradorligini baholovchi, kamida 150 ishtirokchini o'z ichiga olgan randomizatsiyalangan nazoratli klinik sinov o'tkaziladi; ikkinchidan, mikrobiota tarkibi bilan IL-1 β , IL-6 va IFN- γ kabi sitokin profillarini birlashtiruvchi ko'p omilli prediktiv algoritim ishlab chiqilib, immun-fenotiplash komponenti kiritiladi; uchinchidan esa *Gardnerella vaginalis* biofilmini nishonga oluvchi CRISPR-Cas asosidagi selektiv bakteriosinlarni "pro-synbiotic" konsepsiyasida sinovdan o'tkazish bo'yicha translatsion tadqiqotlar yo'lga qo'yiladi.

Shunday qilib, CST-IV disbiozi, himoya laktobatsillari kamayishi va butirat metabolic pasayishi bepushtlik patogenezida muhim patobiologik bog'liqliklarni yuzaga chiqaradi. Mikrobiomga asoslangan Random Forest modeli IVF/ICSI oldidan diagnostik skrining va shaxsiylashtirilgan mikrobiota modulyatsiyasi strategiyalarini ilmiy asoslaydi. Shu jihatdan, metagenomik profillash va targeted probiotik-prebiotik yondashuvlar reproduktiv tibbiyotda yangi davrni boshlab berishi mumkin.

XULOSA

Metagenomik tahlil bepusht ayollarda CST-IV disbiozi ustunligini hamda *G. vaginalis* va *P. bivia* kombinatsiyasining diagnostik ahamiyatini aniqladi. *L. crispatus* ga yo'naltirilgan probiotik/prebiotik modulyatsiya va shaxsiylashtirilgan antibiotik terapiyasi bepushtlikni kompleks davolash rejasiga kiritilishi mumkin. Mikroorganizmlar to'plamiga asoslangan Random Forest modeli ($AUC = 0,85$) klinik skrining uchun yetarlicha aniqlikka ega bo'lib, IVF/ICSI protokollarida yallig'lanish xavfini kamaytirishi va implantatsiya ko'rsatkichini yaxshilashi kutiladi. Mikrobiota skriningining dastlabki ma'lumotlari IVF/ICSI oldidan CST-IV ni aniqlash orqali implantatsiya muvaffaqiyatini 10–15 % ga oshirish mumkinligini ko'rsatdi; bu esa individual yondashuvni, jumladan probiotik-prebiotik modulatsiyani, reproduktiv amaliyotga implementatsiya qilish zaruratini asoslaydi.

Moliyalashtirish haqida ma'lumot
Moliyalashtirish amaliyoti oshirilmagan.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Qarama-qarshi manfaatlar

Mnfaatlar to‘qnashuvi yo‘q.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Adabiyotlar

1. Chopra C., et al. The role of the vaginal and endometrial microbiomes in infertility: current evidence and future directions. *Reproductive Sciences*. 2024.
2. Espinola L., et al. The endometrial microbiota in assisted-reproduction outcomes: a narrative review. *J Assist Reprod Genet*. 2024.
3. Zhang Q., Xiao Y., et al. Vaginal dysbiosis in infertility: a comparative analysis between fertile and infertile women using Random Forest modeling. *Microorganisms*. 2024;13(1):188.
4. Kim H., Lee J., et al. Endometrial and vaginal microbiomes influence assisted-reproduction outcomes: balance of Lactobacillus and pathogenic bacteria matters. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024.
5. Li Y., et al. Vaginal and endometrial microbiome dysbiosis associated with embryo-implantation failure. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2024;22:74.
6. Swidsinski A., et al. Bacterial vaginosis—vaginal polymicrobial biofilms and dysbiosis: implications for infertility. *Microorganisms*. 2023;11:1453.
7. McMillan A., et al. Pre-term-birth prevention trial with oral Lactobacillus crispatus probiotic: metagenomic insights into vaginal colonization. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2024.
8. Medina-Vera I., et al. Vaginal probiotics as therapeutic adjuncts for improving embryo-transfer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2025.
9. Huang X., et al. Butyrate as a potential modulator in gynecological disease: mechanistic links to infertility. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024.
10. Petrova M., et al. Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis co-colonization: increased pregnancy loss risk in IVF patients. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2023
11. Gholf M, Adamson-De Luca E, Wessels JM. The female reproductive tract microbiotas, inflammation, and gynecological conditions. *Front Reprod Health*. 2022 Aug 9;4:963752. doi: 10.3389/frph.2022.963752.
12. Adapen C, Réot L, Nunez N, Cannou C, Marlin R, Lemaître J, d'Agata L, Gilson E, Ginoux E, Le Grand R, Nugeyre MT, Menu E. Local Innate Markers and Vaginal Microbiota Composition Are Influenced by Hormonal Cycle Phases. *Front Immunol*. 2022 Mar 25;13:841723. doi: 10.3389/fimmu.2022.841723.
13. Wang T, Li P, Bai X, Tian S, Yang M, Leng D, Kui H, Zhang S, Yan X, Zheng Q, Luo P, He C, Jia Y, Wu Z, Qiu H, Li J, Wan F, Ali MA, Mao R, Liu YX, Li D. Vaginal microbiota are associated with in vitro fertilization during female infertility. *Imeta*. 2024 Mar 19;3(3):e185. doi: 10.1002/imt2.185.
14. Koedooder R, Singer M, Schoenmakers S, Savelkoul PHM, Morré SA, de Jonge JD, Poort L, Cuypers WJSS, Beckers NGM, Broekmans FJM, Cohlen BJ, den Hartog JE, Fleischer K, Lambalk CB, Smeenk JMJS, Budding AE, Laven JSE. The vaginal microbiome as a predictor for outcome of in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a prospective study. *Hum Reprod*. 2019 Jun 4;34(6):1042-1054. doi: 10.1093/humrep/dez065. Erratum in: *Hum Reprod*. 2019 Oct 2;34(10):2091-2092. doi: 10.1093/humrep/dez127.
15. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SSK, McCulle SL, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. (2011) 108:4680–7. doi: 10.1073/pnas.1002611107.
16. Peric A, Weiss J, Vulliamoz N, Baud D, Stojanov M. Bacterial colonization of the female upper genital tract. *Int J Mol Sci*. (2019) 20:3405. doi: 10.3390/ijms20143405.
17. Li H, Zang Y, Wang C, Li H, Fan A, Han C, et al. The interaction between microorganisms, metabolites, and immune system in the female genital tract microenvironment. *Front Cell Infect Microbiol*. (2020) 10:609488. doi: 10.3389/fcimb.2020.609488.
18. 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 Oct;38(10):2519-2541. doi: 10.1007/s10815-021-02247-5.

19. Vitale SG, Carugno J, D'Alterio MN, Mikuš M, Patrizio P, Angioni S. A New Methodology to Assess Fallopian Tubes Microbiota and Its Impact on Female Fertility. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jun 2;12(6):1375. doi: 10.3390/diagnostics12061375.
20. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z, Xie H, Chen X, Zeng C, Wen B, Zeng L, Du H, Tang H, Xu C, Xia Y, Xia H, Yang H, Wang J, Wang J, Madsen L, Brix S, Kristiansen K, Xu X, Li J, Wu R, Jia H. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. *Nat Commun*. 2017 Oct 17;8(1):875. doi: 10.1038/s41467-017-00901-0.
21. Tsonis O, Gkrozou F, Paschopoulos M. Microbiome affecting reproductive outcome in ARTs. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021 Mar;50(3):102036. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.102036.
22. Zhao H, Wang C, Narsing Rao MP, Rafiq M, Luo G, Li S, Kang Y-Q. Effects of vaginal microbiota on *in vitro* fertilization outcomes in women with different infertility causes. *Microbiol Spectr*. 2025 Mar 4;13(3):e0125524. doi: 10.1128/spectrum.01255-24.
23. Canha-Gouveia A, Pérez-Prieto I, Rodríguez CM, Escamez T, Leonés-Baños I, Salas-Espejo E, Prieto-Sánchez MT, Sánchez-Ferrer ML, Coy P, Altmäe S. The female upper reproductive tract harbors endogenous microbial profiles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 21;14:1096050. doi: 10.3389/fendo.2023.1096050.