

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH
ABU ALI IBN SINO NOMIDAGI BUXORO DAVLAT TIBBIYOT
INSTITUTI

**BAKTERIAL VAGINOZ QAYTALANISHINI BASHORATLASHDA
TURLI XAVF OMILLARINING AHAMIYATI**

(monografiya)

Buxoro-2025

Tuzuvchi:

Rahmatullayeva M.M. - t.f.d., Buxoro davlat tibbiyot instituti oilaviy tibbiyotda akusherlik va ginekologiya kafedrası dotsenti

Taqrizchilar:

Ahmadjonova G.M. - t.f.d., Andijon davlat tibbiyot universiteti 2-son akusherlik va ginekologiya kafedrası dotsenti

Karimova N.N. - t.f.d., professor, Buxoro davlat tibbiyot instituti 3-son akusherlik va ginekologiya kafedrası mudiri

Monografiya Buxoro davlat tibbiyot instituti Ilmiy kengashi yig'ilishida tasdiqlangan.

(2025-yil 24 oktyabr 3-son bayonnoma).

Monografiyada reproduktiv yoshdagi ayollarda davolashdan keyin bakterial vaginoz va uning qaytalanishini bashorat qilish jihatlari tavsiflangan. Ushbu ishda mualliflar kasallikning qaytalanuvchi kechishida genetik omil – sitokin genlari polimorfizmlarining ustuvor ahamiyati to'g'risida o'z gipotezasini taqdim etadilar. Muhim klinik-anamnestik, xulq-atvor va laboratoriya prediktorlari asosida bakterial vaginoz bilan og'rigan bemorlarni boshqarish va davolashni optimallashtirish imkonini beruvchi xavf kontingentini tabaqalashtirish asoslangan.

Kitob akusher-ginekologlar, mikrobiologlar, genetiklar, umumiy amaliyot shifokorlari va ushbu muammoga qiziquvchi boshqa mutaxassislar uchun mo'ljallangan.

MUNDARIJA

Shartli belgilar ro‘yxati.....	4
So‘z boshi.....	5
1-bob. Bakterial vaginozning klinik-epidemiologik jihatlari va qin mikrobiotsenozi tarkibini rag‘batlantiruvchi omillar.....	6
2-bob. Qin mikroflorasining me‘yorda va uning buzilishlarida tavsifi.....	15
3-bob. Ambulatoriya amaliyotida bakterial vaginozni tashxislashning zamonaviy imkoniyatlari.....	50
4-bob. Qindan ajralma kelayotgan ayollarda bakterial vaginozning klinik-anamnestik, xulq-atvor va laboratoriya prediktorlari.....	58
5-bob. Bakterial vaginozning rivojlanish va qaytalanish xavfiga sitokin genlari polimorfizmining ta’siri.....	76
Xotima.....	98
Adabiyotlar ro‘yxati.....	103

SHARTLI BELGILAR RO'YXATI

BV	-	bakterial vaginoz
OIV	-	odam immunitet tanqisligi virusi
BIK	-	bachadon ichi kontratsepsiyasi
GE/ml	-	1 ml dagi genom ekvivalent
DNK	-	dezoksiribonuklein kislota
TVI	-	tana vazni indeksi
JYOYI	-	jinsiy yo'l bilan yuqadigan infeksiyalar
LDG	-	laktatdegidrogenaza
UBM	-	umumiy bakterial massa
RKI	-	randomizatsiyalangan nazoratli tadqiqot
PZR	-	polimeraza zanjir reaksiyasi
XVM	-	Xardi-Vaynberg muvozanati
AUC	-	area under curve (egri chiziq ostidagi maydon)
CI	-	confidence interval (ishonch oralig'i)
CST	-	community state types (jamoat holatlari turlari)
IL	-	interleukin (interleykin)
ILR	-	interleukin receptor (interleykin retseptori)
IFN γ	-	interferon γ ((interferon γ))
OR	-	odds ratio (nisbiy imkoniyatlar)
RR	-	relative risk (nisbiy xavf)
SE	-	sensitivity (sezgirlik)
SP	-	specificity (o'ziga xoslik)
TLR	-	toll-like receptor (tollsimon retseptor)
Th1	-	type 1 T helper cells (1-turdagi T-xelperlar)
TNF α	-	tumor necrosis factor α (o'sma nekrozi omili α)

SO‘Z BOSHI

Bakterial vaginoz dunyodagi ginekologik kasalliklarning eng keng tarqalgan sabablaridan biri bo‘lib, ko‘plab mamlakatlar uchun uzoq muddatli, jiddiy tibbiy, ijtimoiy va iqtisodiy oqibatlariga ega. Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma’lumotlariga ko‘ra,..."qindan ajralma keladigan ayollarning 90% ga yaqini g‘ayritabiiy vaginal hidga ega" va...."bakterial vaginoz homiladorlikning salbiy oqibatlari va jinsiy yo‘l bilan yuqadigan infeksiyalar (JYYUI), reproduktiv a‘zolarining yallig‘lanish kasalliklari va nay bepushtligi xavfining oshishi bilan bog‘liq." Bakterial vaginoz muammosi JYOYUKni boshqarish va nazorat qilishga jiddiy ta’sir ko‘rsatdi. Shu bilan birga, shartli patogen mikrofloraning antibakterial preparatlarga chidamliligi oshdi, bu esa terapeutik muammolarni yanada kuchaytirdi. Bakterial vaginoz va uning asoratlari davolash xarajatlari bilan bog‘liq yuqori iqtisodiy yuk, ayollarning reproduktiv salomatligi va hayot sifatining yomonlashuvi samarali davolash usullarini izlash zaruratini keltirib chiqarmoqda.

Jahonda bakterial vaginozning salbiy oqibatlarini kamaytirish, shaxsiylashtirilgan yondashuv asosida davolash-profilaktika chora-tadbirlarini ishlab chiqish va tanlash bo‘yicha qator ilmiy tadqiqotlar olib borilmoqda. Ayniqsa, bakterial vaginoz rivojlanishining erta, klinikadan oldingi xavf omillari, kasallikning genetik markerlari, jarayonning qaytalanishining mikrobiologik va immunologik mezonlarini aniqlash bo‘yicha ilmiy tadqiqotlar olib borish muhim ahamiyatga ega bo‘lib, bu ayollarga tibbiy yordam ko‘rsatish darajasini oshirish imkonini beradi. Qaytalanuvchi bakterial vaginozning oldini olishning samarali bosqichma-bosqich sxemalarini ishlab chiqish komorbidlikning oldini olish va ayollarning hayot sifatini yaxshilash imkonini beradi.

Ushbu monografiya uchun material bakterial vaginoz muammosining turli jihatlari bo‘yicha mahalliy va xorijiy adabiyotlar ma’lumotlari va muallifning shaxsiy tadqiqotlari natijalari bo‘lgan.

1-BOB

BAKTERIAL VAGINOZNING KLINIK-EPIDEMIOLOGIK JIHATLARI VA QIN MIKROBIOTSENOZI TARKIBINI RAG'BATLANTIRUVCHI OMILLAR

Mikrob jamoalari inson himoya tizimining ajralmas qismi bo'lib, odamlar bilan simbiiontlar sifatida birgalikda hayot kechiradi, metabolik funktsiyalarni va patogenlarga qarshi immunitetni ta'minlaydi. Ekologik barqaror qin mikrobiotsenozida laktobakteriyalar ustunlik qiladi, ular genital infeksiyalarning oldini olishda muhim rol o'ynaydi, qin pH ni nazorat qiladi, glikogenni sut kislotasiga aylantiradi va bakteriotsinlar hamda vodorod peroksid ishlab chiqarilishini rag'batlantiradi [125].

Bakterial vaginoz (BV) - qin mikrobiotsenozining buzilishi, zamonaviy akusherlik va ginekologiya amaliyotining eng dolzarb muammolaridan biridir. BVning ahamiyati, birinchi navbatda, ushbu kasallikning keng tarqalganligi bilan bog'liq. BVning uchrash chastotasi o'rganilayotgan kontingentga qarab keng ko'lamda o'zgarib turadi - 7% dan 68% gacha [105, 123], qindan patologik ajralmalar kelayotgan ayollar orasida esa 87% gacha ko'tariladi. Voroshilina Ye.S. va hammual. (2017) obyektiv laborator diagnostika usullari yordamida BV har beshinchi klinik sog'lom reproduktiv yoshdagi ayolda aniqlangan [9].

Homiladorlik davrida BVning uchrashi alohida qiziqish uyg'otadi. Homilador ayollar orasida BV 7,8-46% hollarda uchraydi [17, 74]. Shuni ta'kidlash kerakki, kasallik chastotasi homiladorlikning birinchi trimestrida (40,3%) juda yuqori [21]. Zamonaviy dunyoda har bir ayol hayotida hech bo'lmaganda bir marta BVga ega bo'lgan deb hisoblanadi [24].

Kasallikning bunday keng tarqalishini bir necha sabablar bilan izohlash mumkin. Birinchidan, bu ayollarda vaginal mikrobiotsenozning turli xil variantlarining paydo bo'lishi tadqiqotning ma'lum bir kontingentiga ham, irqiy guruhga [130], etnik kelib chiqishga [134], antropologik, hududiy, yosh [22] va kasbiy xususiyatlarga [101] qarab farq qilishi bilan bog'liq. Bundan tashqari,

sogʻlom qin mikrobiotsenozi uchun mikrobiologik meʼyor mezonlari bir xil emas va toʻliq muvofiqlashtirilmagan. Shu bilan birga, muayyan, klinik jihatdan sogʻlom ayolning qin mikrobiotsenozining individual varianti populyatsiya meʼyoriga mos kelmasligi mumkin [9]. Ikkinchidan, turli tadqiqotlarda qin mikrobiotsenozini baholash uchun klinik mezonlardan foydalanish, Gram usulida boʻyash, kultural va ular bilan bogʻliq fenotiplash usullari, shuningdek, epidemiologik maqsadlarda bir xil qoʻllanilishi mumkin boʻlgan molekulyar diagnostika usullari [1] kabi turli xil usullardan foydalanilgan.

Soʻnggi oʻn yillikda odam mikrobiotsenozini oʻrganish qin mikroflorasining tarkibi, xilma-xilligi va uning salomatlik, reproduktiv funktsiya va kasalliklarga taʼsiriga tobora koʻproq eʼtibor qaratmoqda. BV bilan ogʻrigan ayollarning 50% dan ortigʻi qindan va ajralmadan yoqimsiz hidni his qiladi, tadqiqotlar shuni koʻrsatadiki, qin disbiozi oʻz-oʻzini hurmat qilish, jinsiy munosabatlar va hayot sifatiga sezilarli darajada salbiy taʼsir koʻrsatadi [69]. Afsuski, BVni davolashsiz qoldirish bir qator asoratlari, jumladan, kichik toʻs aʼzolarining yalligʻlanishi [56, 95], siydik yoʻllari infeksiyasi, bepustlik xavfining ortishi [6] va ekstrakorporal urugʻlantirishning qoniqarsiz natijalari [12], odam immunitet tanqisligi virusi (OIV) [32] va odam papillomasi [52, 78], herpes [18, 76], xlamidioz va soʻzak [33, 44] bilan kasallanish xavfining ortishi kabi asoratlari uchun imkoniyat yaratadi. BV bir qator homiladorlik va tugʻruqdan keyingi asoratlarning rivojlanishini shakllantiradi, jumladan homiladorlikni koʻtara olmaslik [31, 46], homila qobiqlarining muddatidan oldin yorilishi va erta tugʻilish [45, 91, 106]. BVning iqtisodiy yuki yuqori boʻlib, uning asoratlari, birinchi navbatda, erta tugʻruq va OIV bilan kasallanish bilan bogʻliq [123], ularning ushbu kasallik bilan mustaqil aloqasi batafsilroq oʻrganilgan.

Boshqa kasalliklarda boʻlgani kabi, xavf omillarini inson holatiga xos boʻlgan omillarga (modifikatsiyalanmaydigan omillar deb ataladigan) va ijtimoiy xulq-atvor yoki tashqi muhit bilan bogʻliq boʻlgan omillarga, yaʼni

modifikatsiyalanadigan omillarga bo'lish mumkin. Darhaqiqat, BV ko'p omilli kasallik bo'lib, uning rivojlanishida turli omillar muhim rol o'ynaydi. Qin mikrobiotsenozi tarkibi hayz sikli fazalari, homiladorlik, jinsiy faollik, gormonal o'zgarishlarga bog'liq bo'lgan vaqtinchalik o'zgarishlarga uchraydi [42, 117]. Reproduktiv davrda hayz sikli davomida qin mikrobiotsenozi tarkibidagi siljishlar alohida ahamiyat kasb etadi. Shunday qilib, Song S.D. va boshqalar (2020) sog'lom yosh ayollarning qin mikrobiotsenozini batafsil tavsiflab, qinning mikrob xilma-xilligi ko'payib, hayz davrida *Lactobacillus* soni kamayishini ko'rsatdilar [139], bu hayzdan keyin BV qaytalanishining klinik kuzatuvlariga mos keladi [142].

Qin mikrobiotsenozining farqi turmush tarzi va uning tartibi, jinsiy tarbiya, gigiyenik odatlar [82, 133], kontratseptiv [30, 58] va antibakterial preparatlardan foydalanish [59, 86], kasbiy zararlarning mavjudligi [72] va chekish [73] bilan bog'liqligi qayd etilgan. Jamiyatning modernizatsiyasi, masalan, psixologik stressning kuchayishi, yog'lar va uglevodlarga boy bo'lgan qayta ishlangan oziq-ovqatlarni iste'mol qilish va urbanizatsiya bilan bog'liq bo'lgan faktlar qin mikrobiotasiga ta'sir qilishini ko'rsatadigan faktlar alohida qiziqish uyg'otadi. Xususan, surunkali ruhiy-ijtimoiy stress qin laktobakteriyalari muvozanatiga ta'sir qilishi mumkin, bu immunitet tizimining tartibga solinishining buzilishi va kortizol darajasining oshishi orqali sodir bo'lishi mumkin, bu qo'shimcha ravishda qin glikogenining pasayishi, laktobakteriyalarning kamayishi, qin pH darajasining oshishi va yallig'lanish oldi reaksiyasining kuchayishi bilan bog'liq [62].

Parhez nafaqat ichak mikrobiotasini shakllantiradi, balki ma'lumki, uning ta'siri vaginal traktga ham tarqaladi. Xususan, tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ozuqaviy moddalarga boy, past glikemik indeksga ega va kamroq yog' iste'mol qiladigan sog'lom ovqatlanish BV xavfini kamaytirishi mumkin [140]. Bundan tashqari, mikronutriyentlarni iste'mol qilish, ayniqsa foliy kislotasi, A vitamini va kalsiyning yuqori miqdori, yuqori kletchatkali parhez [145], betainga boy

parhez BV ehtimolini kamaytiradi [139]. Shunisi e'tiborga loyiqki, qinning umumiy mikrob xilma-xilligi vegetarian bo'lmagan ayollarga qaraganda vegetarian ayollar orasida yuqori ekanligi haqida ma'lumotlar mavjud, garchi namuna hajmi kichik bo'lsa ham [145]. Homiladorlik paytida vaginal mikrobiotsenozni parhez bilan modulyatsiya qilish ona va yangi tug'ilgan chaqaloq salomatligi uchun, shuningdek, ona mikrobiotsenozining avloddan avlodga o'tishi uchun muhim oqibatlariga olib kelishi mumkinligi haqida ma'lumotlar mavjud [140]. Shunga qaramay, bugungi kunda turli xil parhezlarning muayyan jamoalar uchun rolini o'rganadigan yirik tadqiqotlar mavjud emas.

Sprintlash va BV o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatadigan ko'plab ko'ndalang tadqiqotlar o'tkazildi. Ushbu assotsiatsiyaning potentsiali in vitro tadqiqot natijalari bilan ham tasdiqlanadi, unda sprinsev uchun mahsulotlar (sirka, yod va oziq-ovqat sodasi asosidagi) epiteliy hujayralarining o'limini keltirib chiqarganligi va E.coli va normal mikrofloraning o'sishini bostirganligi haqida xabar berilgan [98].

Qin mikrobiotsenoziga kontratseptivlarning ta'sirini baholash bo'yicha ma'lumotlar ko'p va bir-biriga zid. Mis bachadon ichi kontratseptivlaridan foydalanish BV bilan bog'liq mikroflora biotopining kolonizatsiyasini kuchaytirishi mumkin [124], gormonal kontratseptivlarning aksariyatidan foydalanish esa qin mikrobiotasiga ijobiy ta'sir ko'rsatadi [16].

BV uchun faqat bir nechta xavf omillari aniqlangan bo'lsa-da, kasallikning epidemiologiyasi murakkab bo'lib, bu masalani o'rganish an'anaviy ravishda asosan jinsiy xulq-atvorni o'rganishga qaratilgan. BVning paydo bo'lish chastotasi va jinsiy xulq-atvor modeli o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik mavjud [27, 100]. BV, odatda, ko'p sonli jinsiy sheriklarga ega bo'lgan [146], noan'anaviy jinsiy aloqa bilan shug'ullanadigan [126], yoshligida jinsiy aloqani boshlagan ayollarga xosdir [90, 101]. Shuningdek, yaqinda sodir bo'lgan jinsiy aloqa laktobakteriyalar soniga salbiy ta'sir ko'rsatadi [4].

O'xshash urogenital mikroflora juftliklar o'rtasida aniqlangan va bir nechta tadqiqotlar BV bilan bog'liq bakteriyalarning geteroseksual yuqishi va muvofiqligini tasdiqlagan [149]. Er-xotinlar ko'proq o'xshash mikrob turlariga ega bo'lsalar-da, mualliflarning ta'kidlashicha, barqaror jinsiy sheriklar o'rtasidagi jinsiy aloqa vaginal mikrobiotsenozning kamroq buzilishiga olib keladi, bundan tashqari, jinsiy sherikni davolash BV qaytalanishining kamayishiga olib kelmagan [121. 127].

Vaginal ekotizimning eng muhim tabiiy funksiyalaridan biri yangi tug'ilgan chaqaloqlar va umuman inson populyatsiyasining mikroekologik salomatligini shakllantirishdir. Homilaning ona qornida steril rivojlanishidan keyin kontaminatsiyalanadigan birinchi mikroorganizmlar onaning tug'ruq yo'llari mikroflorasi hisoblanadi. Ilgari tug'ayotgan ayollarning vaginal biotsenozining holati asosan bola ichagining fiziologik mikroflorasi bilan joylashish jarayoniga ta'sir qiluvchi asosiy omil sifatida qaralgan. Biroq, qin ona mikroflorasining bola salomatligini shakllantirishdagi ahamiyati ancha keng. Tug'ruqning tabiiy kechishida nafaqat ovqat hazm qilish kanalining, balki og'iz bo'shlig'i, yuqori nafas yo'llari, teri qoplamlari, siydik-tanosil yo'llarining vaginal mikroorganizmlar bilan kafolatlangan kontaminatsiyasi sodir bo'ladi. Sog'lom tug'gan ayolning mikroflorasi yangi tug'ilgan chaqaloqning nomukammal himoya omillarini oqilona to'ldiradi va agressiv mikrofloraning nafaqat tabiiy biotoplarni, balki steril organlar va tizimlarni ham kolonizatsiya qilishining oldini oladi [34].

Shunisi xarakterliki, qin biotsenozining shakllanishi qiz bola tug'ilishi bilanoq boshlanadi. Tug'ilgandan keyingi birinchi kunning oxiridayoq chaqaloqning steril qini ona qini mikroflorasi bilan to'ladi. Bunda Dederleyn guruhidagi indigen bakteriyalar bilan bir qatorda shartli patogen mikroorganizmlar aniqlanadi, ularning konsentratsiyasi onaning tug'ruq yo'llari mikroekologiyasiga bog'liq. Sog'lom yangi tug'ilgan chaqaloqlarda qin ekotizimida laktoflora juda tez ustunlik qila boshlaydi. Bu ko'p jihatdan

tugʻayotgan ayoldan faol indigen bakteriyalarning intranatal oʻtkazilishi va bola organizmida yoʻldosh orqali olingan va qin epiteliysi tomonidan glikogen sintezini indutsirlovchi estrogenlarning mavjudligi bilan bogʻliq boʻlib, bu oʻz navbatida Dederleyn guruhi bakteriyalarining oʻsishini ragʻbatlantiradi. Organik kislotalarning toʻplanishi bilan kechadigan glikogen bijgʻituvchi bakteriyalarning koʻpayishi qin sekretining rN 4,4-4,6 gacha pasayishiga olib keladi, bu esa kislotaga sezgir shartli patogen mikroorganizmlarning koʻpayishini toʻxtatadi. Yaʼni, bola rivojlanishining neonatal davrida uning qin biotopi oʻz xususiyatlari boʻyicha sogʻlom katta yoshli ayollarning qin ekotizimiga ancha yaqinlashadi. Bu davr 3-4 hafta davom etadi va noqulay ekzomikroekologik omillarga eng yuqori sezuvchanlik davrida bolaning siydiktanosil yoʻllarini potensial patogenlar kolonizatsiyasidan oʻziga xos himoya qilishning tabiiy shakllangan mexanizmi hisoblanadi.

Keyinchalik qin mikroflorasi hayotning turli bosqichlarida qonuniy oʻzgarishlarga uchrashiga qaramay, reproduktiv salomatlikning yangi tugʻilgan davrida asos solingan mikroekologik asoslari ayolning keyingi hayoti davomida uni saqlab qolishda muhim rol oʻynaydi.

Tugʻilgandan keyin 3-4 hafta oʻtgach, ona estrogenlari qizcha organizmidan deyarli butunlay yoʻqoladi, qindagi glikogen konsentratsiyasi ham pasayadi, natijada qin sekretsiasining rN neytral va kuchsiz ishqoriy reaksiyagacha koʻtariladi. Qindagi mikroorganizmlarning umumiy miqdori sezilarli darajada kamayadi va hayotning ikkinchi oyidan pubertat davrining boshlanishiga qadar sogʻlom qizlarning qinida mikroorganizmlar faqat kichik konsentratsiyalarda aniqlanadi.

Qizlar organizmida estrogenlarning toʻplanishi tufayli tuxumdonlar funksiyasi faollashgan paytdan boshlab, vaginal epiteliy qatlaminining qalinlashishi va unda glikogen konsentratsiasining oshishi kuzatildi. Shu vaqtdan boshlab Dederleyn guruhi bakteriyalari yana ustun mavqega ega boʻladi va sogʻlom ayolning butun reproduktiv yoshi davomida uni saqlab qoladi.

Qindagi mikroekologik holatni tartibga solishning estrogen-bog‘liq mexanizmi hayz davrining turli fazalarida turli xil mikroorganizmlar guruhlarining yashash sharoitlarining o‘zgarishiga olib keladi. Ayniqsa, disbiotik buzilishlarning yuqori xavfi hayz davrida kuzatiladi, bunda qin sekretsiyasi ishqorlanadi va glikogen konsentratsiyasi pasayadi, bu esa indigen flora miqdori va faolligiga salbiy ta’sir ko‘rsatadi.

Qinning faol indigen florasini yuqori darajada ushlab turish uchun eng qulay sharoitlar homiladorlik davrida kuzatiladi. Epiteliyda glikogen konsentratsiyasining sezilarli darajada oshishi Dederleyn guruhi bakteriyalarining intensiv rivojlanishiga yordam beradi. Ma’lumotlarga ko‘ra, sog‘lom homilador ayollarda ayniqsa qulay mikroekologik vaziyat homiladorlikning uchinchi trimestridan boshlab kuzatiladi. Shu bilan birga, potensial patogenlar soni sezilarli darajada kamayadi va laktobakteriyalar va bifidobakteriyalar konsentratsiyasi ortadi. Shunisi xarakterliki, bifidofloraning miqdori nafaqat qin biotopida, balki boshqa mikroekosistemalarda ham (hazm kanalida, xususan og‘iz bo‘shlig‘ida, teri qoplamlarida, ayniqsa sut bezlari sohasida) ko‘payadi. Homiladorlik paytida sog‘lom ayollarda sodir bo‘ladigan mikroekologik o‘zgarishlar homilani perinatal infeksiyadan himoya qilishning eng muhim tabiiy shakllangan omillaridan biridir.

Tug‘ruqdan keyingi davrda, ayniqsa tug‘ruqdan keyingi dastlabki 4-5 haftada qin mikroekotizimining himoya xususiyatlari minimal darajada bo‘ladi. Bu tug‘ruq kanalining shikastlanishi, estrogenlar miqdorining kamayishi, glikogen konsentratsiyasining pasayishi va boshqalar bilan bog‘liq. Odatda, bu davrda Dederleyn bakteriyalari hujayralari konsentratsiyasining pasayishi fonida bakteroidlar, esherixiyalar, enterokokklar va boshqa potentsial patogenlar darajasi oshadi. Bunday buzilishlar tug‘ruqdan keyingi infeksiyon asoratlari rivojlanish xavfi yuqori bo‘ladi. Sog‘lom ayollarda tug‘ruqdan keyingi jinsiy yo‘llardagi mikroekologik buzilishlar o‘tkinchi xarakterga ega bo‘lib, odatda tug‘ruqdan keyingi davrning oltinchi haftasida tiklanadi.

Qin biotopidagi barqaror o'zgarishlar menopauzadan keyingi davrda sodir bo'ladi. Bu davrda kechadigan yoshga bog'liq gormonal va metabolik o'zgarishlar jinsiy yo'llarda sezilarli morfologik, funksional va biokimyoviy o'zgarishlarga olib keladi. Qin muhiti neytral yoki kuchsiz ishqoriy bo'lib qoladi, glikogen konsentratsiyasi pasayadi, indigen mikroflora rivojlanishi uchun noqulay sharoit vujudga keladi. Mikroorganizmlarning umumiy darajasining pasayishi fonida shartli patogen flora ustunlik qila boshlaydi, uning miqdori ayol organizmining o'z himoya mexanizmlari bilan boshqariladi.

Vaginal mikrobiotsenoz nuqtayi nazaridan homilador bo'lmagan va homilador ayollar o'rtasida sezilarli farqlar mavjudligi haqida xabar berilgan. Taqqoslash natijalariga ko'ra, homilador ayollarda vaginal mikrobiotsenozning xilma-xilligi va miqdorining keskin kamayishi kuzatiladi [42, 64, 107]. Shu bilan birga, homilador ayollarda *Lactobacillus spp.*, *Actinomycetales*, *Clostridiales*, *Bacteroidales*, homilador bo'lmagan ayollarda *Lactobacillus spp.*, *Actinobacteria*, *Prevotella*, *Veillonellaceae*, *Streptococcus*, *Proteobacteria*, *Bifidobacteriaceae*, *Bacteroides* ustunlik qiladi [87, 91]. Romero R va boshqalar sog'lom homilador bo'lmagan ayollarning vaginal mikrobiomasini muddatida tug'gan homilador ayollar bilan taqqosladilar [131]. Ular homiladorlik paytida qin mikrobiotasi homilador bo'lmagan holatga nisbatan yuqori barqarorlikni ko'rsatishini aniqladilar. Homiladorlik davrida CST ning *Lactobacillus* ustunligi bilan o'tishi sodir bo'lishiga qaramay, ammo kamdan-kam hollarda CST-IV ga o'tadi. 2019-yilda Serrano MG va boshqalar tomonidan o'tkazilgan boshqa bir tadqiqot homilador bo'lmagan ayollarga (ya'ni irq, homiladorlik yoshi va oilaviy daromad bo'yicha) nisbatan homilador ayollarda qin mikrobiotsenozlarining alfa xilma-xilligi ($p < 0,01$) sezilarli darajada pastligini ko'rsatdi [134].

Shunday qilib, vaginal mikrobiotsenoz bir ayolning o'zida vaqt o'tishi bilan o'zgarishi mumkin. Bundan tashqari, qin mikroflorasi ayollarning turli kontingentlarida juda farq qiladi va farqlar jinsiy faollik, purkash, surunkali

stress, mintaqaviy farqlar, irq va boshqa omillar bilan bog'liq. Ayol organizmida qin mikroflorasi tarkibiga bevosita yoki bilvosita ta'sir ko'rsatadigan bir qator endogen va ekzogen omillar mavjud. Me'yorda bu omillar tabiiy himoya mexanizmlari bilan qoplanadi va qin biotsenozi tarkibi hayotning butun reproduktiv davrida nisbatan doimiy bo'ladi. Biroq, ayol hayotining gormonal yoki metabolik o'zgarishlarga bog'liq bo'lgan turli davrlarida organizmning chidamliligi pasayganda, ikkilamchi jiddiy patologik o'zgarishlarga sabab bo'lishi mumkin bo'lgan jinsiy yo'llarning chuqur mikroekologik buzilishlari rivojlanishi mumkin.

2-BOB

QIN MIKROFLORASINING NORMADA VA UNING BUZILISHLARIDAGI TAVSIFI

Vaginal mikroflora murakkab va dinamik mikroekotizimdir. Qin mikroflorasini tranzitor va rezident mikrofloraga ajratish mumkin va uni yangi molekulyar usullar yordamida osongina farqlash mumkin. Laktobakteriyalar qin tizimining dominant mikroflorasi bo'lib, rezident hisoblanadi. *Peptococcus* turlari, *Bacteroides* turlari, *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* turlari, *Peptostreptococcus* turlari va *Eubacterium* turlari kiradigan tranzitor mikroflora qinda doimiy yashash joyini o'rnatishda rezident mikroflora bilan raqobatlasha olmaydi [57].

Oshqozon-ichak trakti mikroflorasining katta xilma-xilligidan farqli o'laroq, ayollar jinsiy yo'llarining mikrobiotsenozi kamroq xilma-xilligi bilan ajralib turadi va hayz sikli davomida dinamik ravishda o'zgaradi. Vaginal laktobakteriyalar genomlari boshqa shilliq qavatlar mikrobiotsenozlari laktobakteriyalari genomlariga nisbatan ancha kichik bo'ladi. Ushbu xususiyat laktobakteriyalarning vaginal turlari makroorganizmga bog'liq hayot tarziga ma'lum darajada moslashishini ko'rsatishi mumkin [114], bu oxir-oqibat mumkin va vaginal mikrobiotsenozning dinamikligini ta'minlaydi.

Qin mikroflorasi hayz sikli davomida va ayolning butun hayoti davomida doimo o'zgarib turadi. Qin shilliq pardasi servikal-qin sekret bilan qoplangan ko'p qavatli yassi muguzlanmaydigan epiteliydan iborat. Shilliq qavat kislorod, glyukoza va boshqa oziq moddalarni qon bilan kam ta'minlanganligi tufayli shilliq osti to'qimalaridan diffuziya yo'li bilan oladi. Bu yashash muhitining nisbatan anaerob sharoitini vujudga keltiradi. Qinda makroorganizm bilan simbiotik munosabatda bo'ladigan murakkab mikroblar jamoasi joylashgan. Shunday qilib, mahalliy muhit, mikroorganizmlar va ularning genomlari birgalikda qin mikrobiotsenozi deb ataladigan butun yashash muhitini tashkil qiladi.

Ayollar jinsiy yo'llarining mikrob biomassasini aniqlash 16S rRNK genini sekvenirlash yordamida amalga oshirildi. Reproduktiv yoshdagi ayollarda o'tkazilgan ushbu tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, qinda 1010-1011 ta bakteriya mavjud [108]. Bu xilma-xil holat jinsiy yo'llardagi gormonal, xulq-atvor va fizik-kimyoviy o'zgarishlar bilan boshqariladi.

Qinning normal mikrobiotsenozi doimiy mavjud bo'lgan dominant mikroorganizmlar (indigen mikroflora) va floraning tranzitor vakillarini (shartli patogen mikroflora) o'z ichiga oladi. Qin indigen florasining muhim tarkibiy qismi laktobakteriyalar, bifidobakteriyalar va propion kislotali bakteriyalardir. Normal fiziologik vaginal mikroflora dastlab 1892-yilda Albert Doderleyn tomonidan faqat gramm-musbat tayoqchalardan (Doderleyn tayoqchalari) iborat bo'lgan gomogen sifatida tasvirlangan, ular hozirda *Lactobacillus* avlodi sifatida tanilgan.

Reproduktiv yoshdagi ayollarning ko'pchiligida sog'lom qin mikrobiotsenozida *Lactobacillus* ning bir qator himoya turlari ustunlik qiladi. Molekulyar-biologik usullar sohasidagi so'nggi yutuqlar shuni ko'rsatdiki, qin mikrobiotsenozida dominant *Lactobacillus* turlariga *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* va *L. jensenii* kiradi, boshqa anaeroblar, jumladan *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Prevotella spp.*, *Streptococcus spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Megasphaera spp.* va boshqalar bakterial vaginoz kabi infeksiyalarni keltirib chiqarishga qodir bo'lib, laktobakteriyalarning himoya ta'siri tufayli zararsiz bo'lib qolmoqda [89].

Reproduktiv yoshdagi klinik jihatdan sog'lom ayollarda qin shilliq qavatidagi umumiy bakterial massa (mikroblar bilan ifloslanganlik) 10^6 dan $10^{8,5}$ GE/ml gacha oraliqda bo'ladi. Mikrobiotsenoz tarkibida laktobakteriyalarning ulushi 90-99% oralig'ida o'zgarib turadi va $10^{5,4}$ dan $10^{8,5}$ gacha GE/ml ni tashkil etadi. Mikrobiotsenoz tarkibida laktobakteriyalarning ulushi 90-99% oralig'ida o'zgarib turadi va 108,5 GE/ml ni tashkil etadi. Qinning normal mikrobiotsenozida shartli patogen floraning turli jamoalarining o'sishi 104

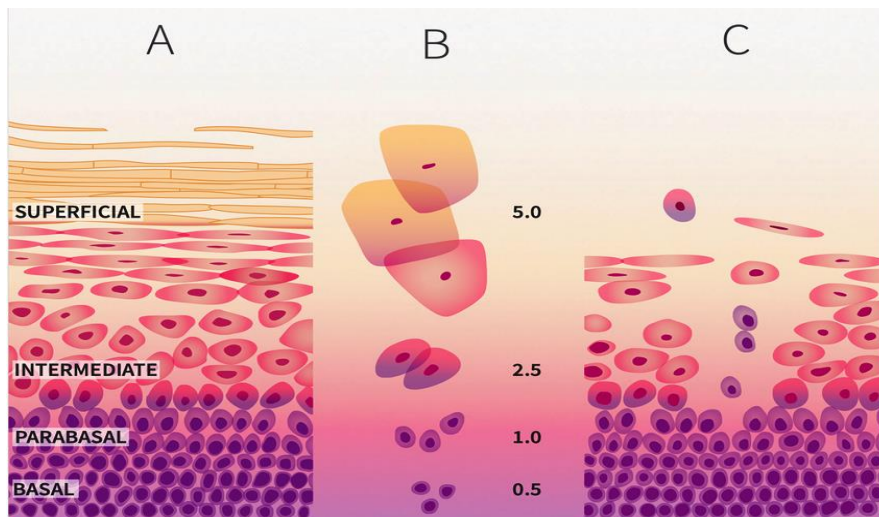
GE/ml dan oshmasligi kerak va tranzitor mikroorganizmlarning umumiy soni barcha mikroorganizmlar to'plamining 15-20% dan oshmasligi kerak [84].

Laktobakteriyalarning kolonizatsiyasi va ustunligi sog'lom qin mikrobiotsenozining muhim xususiyatidir. "Real vaqt" rejimida polimeraza zanjirli reaksiya usuli bilan qin mikrobiotsenozini o'rganishda normotsenoz mezoni barcha aniqlangan mikroorganizmlarning kamida 80% miqdoridagi laktobakteriyalar tarkibi hisoblanadi [19].

Qin mikrobiotsenozi tarkibida laktobakteriyalarning ustunligi yuqori estrogen foni bilan belgilanadi [116]. Estrogenlar ta'sirida qin epiteliy qoplamining yuza qavatlari yetiladi va ko'chib tushadi. Ulardagi glikogen miqdori organizmning estrogen bilan to'yinganligiga to'g'ri proporsional bog'liq. Glikogen miqdori o'z navbatida qin biotopining laktobakteriyalar bilan kolonizatsiya darajasini belgilaydi.

Laktobakteriyalar tomonidan vaginal ekotizimni nazorat qilishning bir nechta mexanizmlari ma'lum. Qinning ko'p qavatli yassi epiteliysi 4 qavatdan iborat (bazal, parabazal, oraliq, yuza). Qin shilliq pardasining asosini biriktiruvchi to'qima tolalaridan iborat bazal membrana tashkil etadi. Qin shilliq qavati 5-7 qator epiteliy hujayralaridan iborat. Qin epiteliysi gistologik jihatdan muguzlanmaydigan ko'p qavatli yassi epiteliyga kiradi.

Birinchi qavat - bazal qavat bazal membranada bir qator bo'lib joylashadi va katta oval yadroli silindrsimon hujayralardan iborat. Ushbu hujayralar metabolik jihatdan juda faol bo'lib, bu yerda shilliq qavatning tiklanishini ta'minlaydigan jarayonlar sodir bo'ladi. Bazal membranadan uzoqlashgan sari hujayralarning yetilishi sodir bo'ladi, bu hujayra ichida glikogen to'planishi, metabolik jarayonlar faolligining pasayishi, hujayralar hajmining oshishi, shuningdek, ularning yadrolarining kichrayishi va zichlashishi bilan birga kechadi (1.1-rasm).



1.1-rasm. A. Qin shilliq qavatining ko‘p qavatli yassi epiteliysi. V. Yetilish davrida qin epiteliysining morfologik o‘zgarishlari, yetilish indeksi ko‘rsatilgan holda. C. Epitelial to‘siqning butunligini yo‘qotish bilan yetilmagan hujayralarning ko‘chishi

Ikkinchi qavat - oraliq qavat bir necha qator yumaloq hujayralardan iborat.

Uchinchisi - yuzaki - ko‘p miqdorda glikogen saqlovchi bir necha qator yassi hujayralardan iborat. Shilliq pardaning yuza qavati piknotik yadroli va tarkibida glikogen ko‘p bo‘lgan yassi hujayralardan iborat. Bu hujayralar deskvamatsiyalanadi, ularning glikogeni esa rezident mikroflora uchun plastik va energetik substrat (deyarli yagona) bo‘lib xizmat qiladi. Qin epiteliysi gormonga bog‘liq, ya’ni uning yetilish jarayoni jinsiy gormonlar, asosan estrogenlar, progesteron va gipofizning gonadotrop gormonlari ishtirokida boshqariladi. Gormonlar laktatdegidrogenaza (LDG) fermenti orqali bilvosita ta’sir ko‘rsatadi [116].

Bu jarayonni soddalashtirilgan ko‘rinishda quyidagicha ifodalash mumkin: gormonlar hisobiga faollashgan LDG glikogenning bakterial metabolizmi mahsuloti (sut kislotasi) ga ta’sir etib, uni pirouzum kislotasiga aylantiradi, u esa o‘z navbatida yetilayotgan epiteliy hujayralarida glikogen hosil bo‘lishining navbatdagi sikli (neoglyukogenez) uchun substrat hisoblanadi. LDG

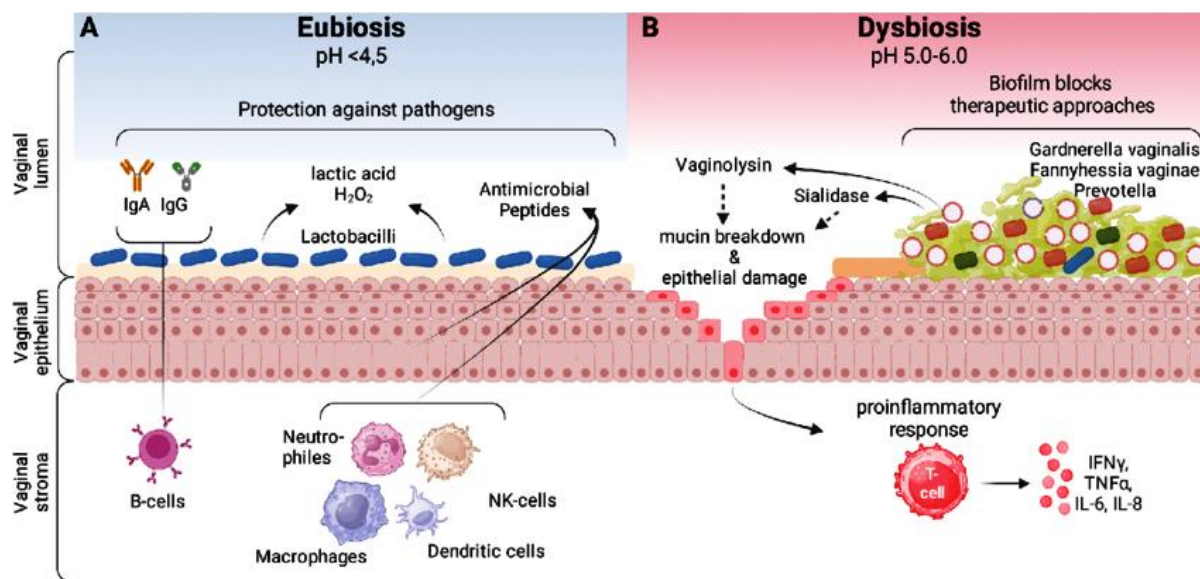
faolligining oshishi qin epiteliysi proliferatsiyasining kuchayishiga va unda glikogenning sezilarli miqdorda to'planishiga olib keladi, bu shilliq qavatning fiziologik parametrlarini ham, normal mikrobiotsenoz mavjudligining optimal sharoitlarini ham ta'minlaydi. Ushbu metabolik hodisa uchun yetuk deskvamatsiyalangan epiteliy hujayralaridan glikogenning bakterial utilizatsiyasi natijasida sut kislotasi hosil bo'lishi hisobiga qin suyuqligining kislotalashuvi xarakterlidir [128].

Normada qin suyuqligining rN ko'rsatkichi 3,8-4,5 ni tashkil etadi. Muhitning bunday reaksiyasi vaginal mikrobiotsenoz tarkibini yetarlicha qat'iy belgilaydi: shartli-patogen va patogen bakteriyalarning aksariyat turlari neytral yoki kuchsiz ishqoriy ko'rsatkichda (7,0-7,6) o'sish optimumiga ega, ko'pchiligi hatto ozgina kislotali muhitga ham sezgir va faqat ayrim vakillari pH 4,5 dan past bo'lganda vegetatsiyalanishi mumkin.

Shunday qilib, bazal qavatda hosil bo'lgan yangi hujayralar estrogenlar ta'sirida glikogen va keratogialin to'playdi, asta-sekin yetiladi va progesteron ta'sirida deskvamatsiya (apoptoz) ga uchraydi. Yetarli estrogen ta'sirida, qin epiteliysining retseptor faolligi yetarli darajada rag'batlantirilganda, yuza qatlam hujayralarida glikogen to'planishi, shuningdek, qin epitelial qoplamasi yuzasida laktobakterial floraning faol yopishishi sodir bo'ladi, ya'ni vaginal normomikrobiotsenoz shakllanadi (1.2-rasm).

Laktobakteriyalar sut kislotasi bakteriyalari guruhiga mansub bo'lib, glikogenni parchalab sut kislotasi (gomofermentativ metabolizm) yoki sut kislotasini sirka kislotasi, etanol va karbonat angidrid bilan birgalikda (geterofermentativ metabolizm) hosil qilish qobiliyatiga ega. Metabolizm jarayonida hosil bo'lgan sut kislotasi muhitning pH qiymatini past darajada (3,8-4,5) saqlaydi, bu esa qin biotopining fiziologik mikrobiologik assotsiatsiyasini ta'minlashning asosiy omili hisoblanadi [61]. Qinda bifidobakteriyalar yetarli miqdorda bo'lsa, sirka kislotasi ham normal metabolit hisoblanadi. Qin

mikromuhitining kislotali muhitini aynan sut va sirka kislotalari majmuasi belgilaydi, deb hisoblanadi [23].



1.2-rasm. Qin biotsenozini saqlash mexanizmlari

Patogen mikroorganizmlarning ko'payishiga laktobakteriyalarning hayot faoliyati natijasida hosil bo'ladigan vodorod peroksidi, lizotsim va boshqa glikolitik fermentlar, antibiotiklarga o'xshash moddalar (bakteriotsinlar) ham to'sqinlik qiladi. Laktobakteriyalar neytrofillar va monotsitlarning fagotsitar faolligiga, interferonlar va sekretor immunoglobulinlar hosil bo'lishiga rag'batlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi [66, 104, 120]. Bundan tashqari, laktobakteriyalar qin epiteliysiga tropiligi va o'zaro agregatsiyasi tufayli himoya bioplyonkalarini hosil qilish qobiliyatiga ega. Shu bilan birga, laktobakteriyalarning har xil turlari o'z-o'zini agregatsiya qilish va boshqa mikroorganizmlar bilan agregatsiya qilish qobiliyati bilan farqlanadi [97].

Laktoflora adgeziyasining yaqqolligi epiteliyning retseptor faolligiga bog'liq bo'lib, uning eng yuqori cho'qqisi ovulyatsiya davriga, minimal namoyon bo'lishi esa hayz ko'rish arafasida kuzatiladi. Laktobakteriyalarning epiteliy hujayralariga yopishib, keyinchalik ko'payish xususiyati ularning tur xususiyatlariga bog'liq. Ustanovleno, chto ne tolko selnye jiznesposobnye kletki laktobakteriy, no daje otdelnye fragmenty uspeshno konkuriruyut za uchastki prisoyedineniya na epiteliotsitax vagina, prepyatstvuya tem samym

prisoyedineniyu (adgezii) tranzitornoy mikroflorы [65, 97]. Laktobakteriyalarning yuqori adgeziv faollikka ega bo'lgan va qin shilliq qavati bilan yaqin aloqada bo'lgan endogen shtammlari shartli patogen mikroorganizmlar va ekzogen laktobakteriyalarga nisbatan selektiv ustunlikka ega. Ko'pchilik laktobakteriyalarning yopishqoqlik xususiyati jinsiy gormonlar ta'sirida o'zgaradi.

Bugungi kunga qadar *Lactobacillus* avlodining 120 ga yaqin turi aniqlangan va vaginal mikrobiotsenoz uchun 20 dan ortiq laktobakteriya vakillari tavsiflangan. Ko'pincha reproduktiv yoshdagi ayollar qinining normal mikrobiotsenozining asosini 4 tur tashkil etadi: *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri* va *Lactobacillus iners* [7]. Vaginal laktobakteriyalarning to'rtta turining har biri genomida ko'p sonli oqsillarning u yoki bu oilalari mavjudligi tufayli noyob ekanligi aniqlandi. Genlarning ko'payishi va yo'qolishi ko'rinishidagi bu o'ziga xos o'zgarishlar vaginal laktobakteriyalar evolyutsiyasi davomida sodir bo'lgan va shu tariqa ma'lum bir tur uchun noyob oqsillar to'plami ishlab chiqilgan [114].

Har bir ayol laktobakteriyalarning o'ziga xos individual tur tarkibiga ega, ammo alohida olingan mikrobiotada laktobakteriyalarning ko'plab turlarining barqaror kodominantligi kamdan-kam hollarda kuzatiladi va odatda unda faqat bitta yoki ikkita tur ustunlik qiladi [89].

Laktobakteriyalarning ma'lum bir dominant turi ayollar qin mikrobiotsenozi barqarorligi to'g'risida fikr yuritishga imkon beradigan ko'rsatkich bo'lishi mumkin. Zornikov D.L. va hammual. (2015) tomonidan laktobakteriyalarning dominant turi va laktofloraning mikrobiotsenozdagi ulushi o'rtasidagi bog'liqlik aniqlangan. *L.crispatus* bilan ifodalangan laktofloraning ulushi 80% dan ortiq bo'lgan mikrobiotsenoz eng qulay ekanligi aniqlandi va shartli patogen mikrofloraning ulushi 80% dan ortiq bo'lgan mikrobiotsenozlarda laktoflora deyarli faqat *L.iners* bilan ifodalanadi. Laktofloraning ulushi barcha aniqlangan mikroorganizmlar yig'indisidan 20-

80% oralig'ida bo'lgan qin mikrobiotsenozi holati o'rtacha disbioz sifatida baholanadi [19].

Har xil turdagi laktobakteriyalar fiziologik mikrobiotsenozning barqarorligini saqlashda muhim rol o'ynaydi, ammo ularning bu jarayondagi ishtiroki bir xil darajada emas. Tadqiqotlarda Budilovskaya O.V. va hammual. (2017) ma'lumotlariga ko'ra, *L.crispatus* ning normotsenozda (53%) aniqlanish chastotasi o'rtacha disbiozda (29%) deyarli 2 baravar va yaqqol disbiozda (4%) 13 baravar yuqori [7]. Laktoflora tarkibida *L.crispatus* ning ustunligi qin mikrobiotsenozining normal holati bilan bog'liq bo'lsa, qin laktoflorasi tarkibida *L.iners* ning ustunligi bo'lgan namunalarning ulushi disbiotik jarayonlarda yuqori bo'lib, BV da shartli sog'lom ayollarga (27%) nisbatan 48% ni tashkil qiladi.

Zamonaviy molekulyar-biologik diagnostika usullari qin mikroflorasini beshta turdagi jamoa holati (CST) bo'yicha tasniflash imkonini berdi, ularda CST I, II, III va V. *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* va *L. jensenii* ustunlik qiladi, CST IV da esa BV da aniqlangan aralash anaeroblar ustunlik qiladi [130]. CST I, III va IV sinchkovlik bilan o'rganilgan va odatda ayollarda aniqlangan bo'lsa, CST II va V esa ayollarda kamdan-kam uchraydi. Gajer P va boshqalar CST IV (ma'lum bir *Lactobacillus* turlarining sezilarli darajada yo'qligi) ni CST IV-A va CST IV-B kichik guruhlariga qo'shimcha ravishda tavsifladilar. CST IV-A odatda *Corynebacterium*, *Fingoldia*, *Streptococcus* yoki *Anaerococcus* kabi anaerob bakteriyalar bilan bir qatorda *L. iners* ning kichik qismini o'z ichiga oladi, CST IV-B esa BV bilan bog'liq bakteriyalarning sezilarli darajada ko'proq soniga ega [85].

Shuni ta'kidlash kerakki, CST III va CST IV da *L. iners* ning mavjudligi qindagi yallig'lanish reaksiyalarini faollashtirishga mas'ul bo'lgan makrofaglar migratsiyasini to'xtatuvchi omil, interleykin (IL) -1 α , IL-18 va o'sma nekrozi omili- α (TNF α) kabi yallig'lanishga qarshi omillarning yuqori darajasi bilan bog'liq edi [111].

Qin bakterial florasini klasterlarga guruhlash bir qator tadqiqotchilarning ishlarida davom ettirildi. Dols J.A. et al. (2016) tadqiqotlarida sog‘lom ayollarda qinning ikkita bakterial hamjamiyati tavsiflangan: biri *L.iners*, ikkinchisi *L.crispatus* dominantligi bilan. Shu bilan birga, *L.crispatus* va *L.iners* o‘rtasida deyarli to‘liq salbiy korrelyatsiya kuzatildi. BV bilan kasallangan ayollarda bakterial jamoalar uchta klasterga birlashtirildi, ulardan birida *Gardnerella vaginalis* va *Leptotrichia amnionii* dominantligi, ikkinchisida *Lachnospiraceae* oilasi vakillari dominantligi kuzatildi. Uchinchi klaster turlar xilma-xilligining yuqori darajasi bilan ajralib turdi, shunga qaramay, *Sneathia sanguinegens* va *Gardnerella vaginalis* dominant turlar edi [84].

Nazarova V.V. va hammual. (2017) disbakteriozda qinning barcha bakterial jamoalari to‘rtta klasterga birlashtirilgan. I klaster asosan laktoflora tarkibi bilan ajralib turdi, II klasterda aerob mikroflora ustunlik qildi: *Enterobacteriaceae spp.*, *Streptococcus spp.* va *Staphylococcus spp.* III va IV klasterlarga mos ravishda fakultativ-anaerob (*Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*) va obligat-anaerob (*Sneathia spp./Leptotrichia spp./Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp./Clostridium spp.*) mikrofloraning dominantlik holatlari kiritildi va ular BV bilan bog‘liq bo‘ldi. Klasterlar qin rN qiymati bo‘yicha bir-biridan sezilarli darajada farq qildi, bunda eng yuqori ko‘rsatkichlar IV klaster uchun kuzatildi [36].

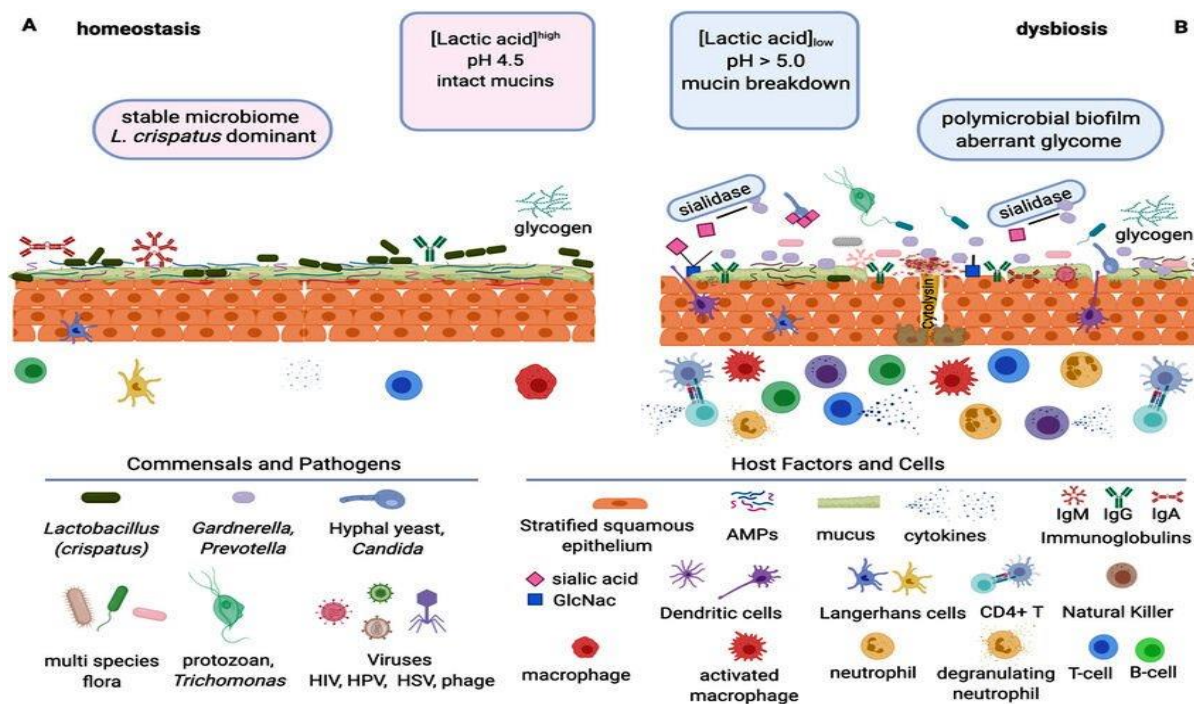
Ushbu organizmlarning qin mikrobiotsenozida tarqalishi irq/etnik guruhlar va biogeografik joylashuvga qarab farq qiladi: qora tanlilar va ispanlarda anaerob bakteriya turlari (CST IV) ko‘proq uchraydi va klinik infeksiya mavjud yoki yo‘qligida qinning yuqori pH darajasi kuzatiladi [134]. Tarqalishdagi farqlar turmush tarzidagi farqlar, genlar va atrof-muhitning o‘zaro ta’siri bilan ham bog‘liq [93]. Ichak kabi boshqa ichki a’zolardan farqli o‘laroq, qin mikroflorasining xilma-xilligi kasalliklarga va salbiy reproduktiv oqibatlariga, jumladan erta tug‘ilish, amniotik suyuqlik infeksiyalari,

xorioamnionit, kichik tos a'zolarining yallig'lanish kasalliklari, servitsit va *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis*, VPG-2 va OIV kabi turli patogenlar bilan infeksiyalanishga yuqori sezuvchanlik bilan bog'liq [76]. Bundan tashqari, BV oxir-oqibat ayollarda sezilarli ruhiy-ijtimoiy stressni keltirib chiqaradi. Bilardi J va boshqalar takroriy BV bilan og'rigan ayollar ko'pincha uyalish, o'zini past baholash va kundalik hayotdan ko'ngil qolishini ko'rsatdilar [69].

Qinda yashaydigan eng keng tarqalgan laktobakteriyalarga *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri* va *L. jensenii* kiradi. Ekishga bog'liq bo'lmagan usullar qo'llanilgunga qadar *L. crispatus* dominant tur hisoblangan bo'lsa, ekinga bog'liq bo'lmagan usullar qo'llanilgandan so'ng *L. iners* dominant tur ekanligi aniqlandi. Yaqinda o'tkazilgan tadqiqotga ko'ra, *L. iners* 83,5% ayollarda qin florasida va 34% ayollarda dominant a'zo sifatida qayd etilgan. *L. crispatus*ning tarqalishi barcha o'rganilganlarda 64,5% ni tashkil etib, yana 26,2% da ustunlik qildi, *L. gasseri* 42,9% ayollarda, yana 6,3% da ustunlik qildi va *L. jensenii* 48,2% da 5,3% da ustunlik qildi [7]. *Lactobacillus* turlari qinning anaerob muhitida o'sadi va sut kislotasi, vodorod peroksidi (H_2O_2) va bakteriotsinlar kabi turli xil mikroblarga qarshi birikmalarni ishlab chiqaradi, shu bilan qinning sog'lom mikrobiotsenoziga hissa qo'shadi va patogenlarning kirib kelishidan himoya yaratadi (1.3-rasm).

Lactobacillus turlari L-sut va D-sut kislotasining asosiy manbai bo'lib, ular yashash muhitida pH qiymatini 4,5 dan past ushlab turadi, epiteliy hujayralari esa taxminan 20% L-sut kislotasini kiritadi. Shunga qaramay, qin mikrobiotsenozida H_2O_2 ning roli munozarali bo'lib qolmoqda. Ba'zi tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, u patogen mikroblarning o'sishini to'xtatishga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Laktobakteriyalarning ko'p turlari vodorod peroksidini ishlab chiqaradi, ammo so'nggi ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, sut kislotasi H_2O_2 ga nisbatan BV bilan bog'liq bakteriyalarga nisbatan ko'proq bakteritsid faollikka ega [141].

Shunisi e'tiborga loyiqki, dominant laktobakteriyalarning turi vaginal ekotizimning himoya darajasini belgilaydi. Muhim xususiyat turli xil *Lactobacillus* turlarining turli xil pH bilan bog'liqligi edi. *L. crispatus* qin pH ni ~4 gacha pasaytirish qobiliyatiga ega, boshqa turlar esa nisbatan yuqori pH ~4,5-5 berish qobiliyatiga ega [8].



1.3-rasm. Qin shilliq qavatining himoya muhiti

Disbakterioz va past barqarorlik odatda *L. iners* ustunlik qiladigan vaginal mikrobiota bilan bog'liq. Aksincha, qin jamoasining yuqori barqarorligi D- va L-sut kislotalarini ta'minlovchi *L. crispatus* dominantligida kuchayadi. Boshqa *Lactobacillus* turlaridan farqli o'laroq, *L. iners* L-sut kislotasiga qaraganda muhimroq rol o'ynaydigan D-sut kislotasini hosil qila olmaydi [109].

Ko'pgina tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, *L. crispatus* *Gardenella vaginalis* eliminatsiyasi bilan chambarchas bog'liq bo'lib, juda barqaror mikrobiotsenozni namoyish etadi. Aksincha, *L. iners* *Gardenella vaginalis* bilan birgalikda yashashi va kamroq barqaror mikrobiotsenozni ta'minlashi kuzatilgan [111].

Sut kislotasi kuchli antimikrob xususiyatga ega bo'lib, patogen mikroblarning ko'payishiga yo'l qo'ymaydi. Linhares I.M. et al. (2011) ma'lumotlariga ko'ra, *L.iners* dan tashqari, laktobakteriyalar ustunligida qin

tarkibidagi D-sut kislotasi miqdori yuqori bo‘ladi. Buning sababi shundaki, *L. iners* sut kislotasining D-izomerini sintez qila olmaydi, chunki mikroorganizm genomida uning sintezi uchun mas’ul bo‘lgan genlar mavjud emas [109]. *L. crispatus* dominantligida qin ajralmasida yuqori konsentratsiyalarda aniqlangan sut kislotasining D-izomeri hujayradan tashqari matriksning metalloproteinaza induktori ishlab chiqarilishini ingibirlash imkonini beradi. Ushbu induktor metalloproteinaza 8 sintezini keltirib chiqaradi, bu esa ko‘tariluvchi genital infeksiyaga zamin yaratadi, bu esa o‘z navbatida erta tug‘ruqni keltirib chiqarishi mumkin [106].

L. crispatus va *L. jensenii* o‘xshash metabolik xususiyatlarga ega, *L. crispatus* va *L. iners* esa turli xil metabolik xususiyatlarga ega [107]. Masalan, tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, *L. crispatus* genomi *L. iners* genomiga qaraganda deyarli ikki baravar katta [114]. Biroq, *L. iners* uglerod metabolizmi *L. crispatus* ga qaraganda kamroq birikmalar bilan fermentatsiyalanadi. *L. crispatus* va/yoki *L. jensenii* dominant bakteriyalar bo‘lsa, qindagi metabolitlarning aksariyati aminokislotalar va dipeptidlar bo‘lib, ornitin, lizin, glitsilprolin, fenilalaninning yuqori darajasi aniqlanadi [107]. *L. iners* BV bilan bog‘liq floraga o‘xshab, prolin, treonin, aspartat, serin va valinilglutamat kabi aminokislotali katabolitlar bilan bog‘liq bo‘lib, ularning miqdori qin suyuqligi tarkibida boshqa substratlarga nisbatan yuqori. Tadqiqotchilarning tushuntirishicha, *L. iners* da almashinmaydigan aminokislotalar sintezi mexanizmining yo‘qligi uni ko‘p jihatdan ekzogen aminokislotalarga tayanishga majbur qiladi. Uning cheklangan metabolik profili va makroorganizmning ozuqa moddalariga bog‘liqligi uni atrof-muhit o‘zgarishlariga juda sezgir qiladi.

Genomining tuzilishi tufayli *L. iners* o‘zgaruvchan atrof-muhit sharoitlariga tez moslashish qobiliyatiga ega bo‘lib, metabolizmini o‘zgartiradi va ozuqa substrati sifatida glikogen emas, balki vaginal epiteliy hujayralari membranalarining fosfolipidlari glitserindan foydalanadi. *L. iners* xolesteringa bog‘liq sitolizin (inerolizin) toksinini ishlab chiqaradi, u xususiyatlari bo‘yicha

Vagolizinga yaqin *Gardnerella vaginalis* va yetarli bo'lmagan kislotalilik sharoitida ($rN\ 4,5-6,0$) uning ishlab chiqarilishi $rN\ 4,5$ dan kam bo'lgan sharoitga qaraganda 6 baravar faolroq sodir bo'ladi [111]. Xolesteringa bog'liq sitolizinlar ko'pgina patogen bakteriyalar tomonidan virulentlik omili sifatida ishlab chiqariladi, ular kasallik rivojlanishining turli bosqichlarida ishtirok etib, hujayra membranalarida teshiklar hosil qiladi va fosfolipid membranalarining molekulyar yaxlitligini buzadi. Vaginolizinning faolligi pH yuqori bo'lganda yuqori bo'ladi, bu BV uchun xos, inerolizinning faolligi esa pH nordonroq bo'lganda yuqori bo'ladi, bu sog'lom qinga xos. Shu bilan birga, laktobakteriyalarning boshqa turlari nobud bo'ladi, sut kislotasi konsentratsiyasi pasayadi va vaginal muhitning pH darajasi oshadi. Qin suyuqligining rN o'zgarishi natijasida to'qima potentsiallari farqi kamayadi, bu esa epiteliy hujayralari yuzasining manfiy zaryadining pasayishiga olib keladi, natijada shartli-patogen anaerob mikrofloraning adgeziv qobiliyati oshadi.

Shunday qilib, *L. iners* normada qin mikrobiotsenozi tarkibida tez-tez uchrashiga qaramay, uning normotsenozni ta'minlashdagi himoya roli munozarali bo'lib qolmoqda va ko'plab mualliflar hatto *L. iners* salbiy rol o'ynaydi va BV patogenezida ishtirok etadi deb hisoblashadi.

Qolgan eng ko'p uchraydigan laktobakteriyalarning (*L. jensenii*, *L. gasseri*) qin mikrobiotsenozini qo'llab-quvvatlashdagi himoya roli shubha ostiga olinadi, chunki *L. jensenii* va *L. gasseri* dominantligida qin muhiti *L. crispatus* ($rN=4,0\pm0,3$) dominantligiga qaraganda kamroq kislotalilikka ega bo'ladi (mos ravishda $rN=4,7\pm0,4$ va $rN=5,0\pm0,7$) [134]. *L. jensenii* ning ustunligi qin ajralmasida laktat, suksinatning kamayishi va muddatidan oldingi tug'ruq xavfining oshishi bilan bog'liq, chunki bu tur faqat D-sut kislotasini ishlab chiqaradi, shunga ko'ra *L. crispatus* ga nisbatan kamroq himoya potentsialiga ega [138]. Shuningdek, *L. jensenii* adgeziv ekzoprotein sintezi orqali *E. coli* kolonizatsiyasiga nisbatan himoya potentsialiga ega va bundan tashqari, toll-simon retseptorlar agonistlari ishtirokida yallig'lanish oldi mediatorlari

ekspressiyasini bostiradi. *L. gasseri* turi disbiozlarda ko‘p uchraydi: o‘rtacha disbiozlar guruhida dominantlik qiladi va yaqqol disbiozlar guruhida *L. iners* dan keyin uchrash chastotasi bo‘yicha ikkinchi o‘rinni egallaydi. BV bilan kasallangan ayollar guruhida normoflora tarkibida *L. gasseri* ning dominantligi sezilarli darajada tez-tez qayd etilganligi aniqlandi - 30% shartli sog‘lom ayollar bilan solishtirganda - 8% [7].

Campisciano G. et al. (2018) ma’lumotlariga ko‘ra, BV bilan kasallangan ayollarda kislota ishlab chiqaruvchi laktobakteriyalarning dominant turlari sonining kamayishi va kam uchraydigan laktobakteriya turlari sonining ko‘payishi aniqlangan [76]. Homilador bo‘lmagan ayollarning ba’zi namunalarda normoflora ulushining sezilarli darajada pasayishi bilan dominant tur *L. vaginalis* hisoblanadi. Shunisi qiziqki, disbiotik jarayonlarda laktobakteriyalarsiz namunalari aniqlangan - ularning ulushi BVda 9% ni tashkil etgan [108].

Shunday qilib, laktobakteriyalarning alohida turlari o‘ziga xos xususiyatlarga ega bo‘lib, bu ularga boshqa turlarga nisbatan o‘ziga xos raqobatbardosh ustunliklarni beradi. Shu bilan birga, laktobakteriyalarning har xil turlari makroorganizm metabolizmining har qanday o‘zgarishiga javoban oqsillar ekspressiyasida farq qiladi va vaginal mikrobiotsenozning boshqa vakillari nisbatining o‘zgarishi laktobakteriyalarning qaysi turi ustun bo‘lishiga ta’sir qilishi mumkin.

Reproduktiv yoshdagi ayollarda gormonlar miqdorining o‘zgarishi kabi fiziologik o‘zgarishlar qin mikrobiotsenozida tebranishlarni keltirib chiqaradi. Estrogen qin mikrobiotsenozini saqlab turishda hal qiluvchi rol o‘ynashi haqida tobora ko‘proq dalillar to‘planmoqda. Homiladorlikka xos bo‘lgan ona va homilaning fiziologik jarayonlariga moslashish uchun homiladorlik davrida sodir bo‘ladigan fiziologik o‘zgarishlar orasida muhim fiziologik o‘zgarishlardan biri vaginal mikrobiotsenozga bevosita ta’sir ko‘rsatadigan estrogen darajasining oshishi bo‘lishi mumkin [116]. Estrogen miqdorining

oshishi qin epiteliysida glikogen sinteziga yordam beradi, bu esa o'z navbatida *Lactobacillus* spp o'sishini tanlab oshiradi. Laktobakteriyalar alfa-amilaza, fermentlar va boshqa moddalarni ishlab chiqarmasligiga qaramay, bu bakteriyalar glikogenni ushbu bakteriyalarning o'sishini qo'llab-quvvatlash uchun oson mavjud bo'lgan birikmalarga (masalan, maltoza, maltotrioza, maltopentaoza va maltodekstrinlar) aylantiradi. Laktobakteriyalar ushbu kichikroq birikmalarni metabolizmga uchratadi va sut kislotasini ishlab chiqaradi, bu esa ularga qin kolonizatsiyasida boshqa mikroorganizmlardan ustunlik beradigan kislotali muhitga olib keladi.

Laktobakteriyalarning muhim simbionti *Bifidobacterium* avlodiga mansub laktobakteriyalarning yana bir guruhidir. Ushbu noyob mikroorganizmlarning vaginal laktobakteriyalarga (*Dederleyn* guruhi) mansubligi *Lactobacillus* dan keyinroq aniqlangan. Ehtimol, bu bifidofloraning qat'iy anaeroblighi tufayli uni laboratoriyada o'stirishning murakkabligi, shuningdek, qin biotopida uning konsentratsiyasining kamligi (107 KHQB/ml gacha) bilan bog'liq. Qin ekosistemasida quyidagi turlar eng ko'p uchraydi: *B. bifidum*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. breve* va *B. adolescentis* 12% ga teng chastota bilan. Bifidobakteriyalar ham laktobakteriyalar singari glikogenni bijg'itib, organik kislotalar hosil qilish, epiteliyga yopishish, mikroblarga qarshi metabolitlar sintezlash, mahalliy immunitetni rag'batlantirish xususiyatiga ega. Qin bifidobakteriyalari *gardnerellalar*, *stafilokokklar*, *esherixiyalar*, *klebsiyellalar*, *zamburug'lar* va boshqa shartli patogen mikroorganizmlarning o'sishini samarali bostirishi aniqlangan [92].

Laktofloradan tashqari, propion kislotasi bakteriyalari - *Propionibacterium* spp vaginal mikrobiotsenozning qimmatli himoya komponenti hisoblanadi. (*P. acnes*), ular 25% gacha bo'lgan chastotada ajratilishi mumkin. Grammusbat asporogen anaeroblar glikogenni faol bijg'itib, potentsial patogenlarning o'sishini samarali to'xtatuvchi propion va sirka kislotalarini hosil qiladi. Bundan

tashqari, propion bakteriyalari antioksidant, immunostimullovchi, vitamin sintezlovchi, antimutagen va antiskanserogen xususiyatlarga ega.

Shunday qilib, qin biotopining indigen himoya mikroflorasining asosini *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* va *Propionibacterium* avlodiga mansub glikogen bijg'ituvchi bakteriyalar tashkil etadi. Qin biotopida shartli patogen floraning ko'payishi uchun noqulay sharoitlarni shakllantirishdan tashqari, bu mikroorganizmlar immunitetni rag'batlantirish va siydik-tanosil yo'llari epiteliysi trofikasini yaxshilaydigan va epiteliy to'qimalarining yangilanish jarayonlarini faollashtiradigan metabolitlarni sintez qilish qobiliyatiga ega.

Qin mikroflorasi tarkibiga oz miqdorda gram-manfiy obligat-anaerob bakteriyalar, asosan *Bacteroides* spp turlari kiradi. (*B. urealyticum*, *B. fragilis*, *B. vulgatus*, *B. ovatus*, *B. distasonis*, *B. uniformis*, *B. coccae*, *B. multiacidus*) 9-13%, *Fusobacterium* spp. 14-40%, *Porphyromonas* spp. 31%, *Prevotella* spp. Kamdan kam hollarda - 0-5% hollarda *Mobiluncus* turlari uchraydi. Laktobakteriyalardan tashqari, *Gardnerella vaginalis* kabi mikroaerofil bakteriyalar ham uchraydi. Bu bakteriya jinsiy faol ayollarda 6-60% hollarda uchrashi mumkin. *Gardnerella vaginalis* boshqa shartli patogenlardan farqli o'laroq, epitelial hujayralarga aniq yopishish qobiliyatiga ega va ko'plab toksik moddalarni ishlab chiqaradi - mukolitik fermentlar va leykotsitlarga toksik ta'sir ko'rsatadigan gemolizin [26].

Qinda normal mikrofloradan tashqari, har doim fakultativ mikroorganizmlar mavjud bo'lib, ularning tur tarkibi xilma-xil bo'lishiga qaramay, ularning uchrashi normada 3-4% dan oshmaydi. Bu mikroorganizmlar laktobakteriyalar soni kamayganda o'zining patogenlik xususiyatini namoyon qiladi va infeksiya-yallig'lanish kasalliklarini keltirib chiqarishi mumkin. Fakultativ-anaerob mikroorganizmlardan ko'pincha *Streptococcus* spp., *Corynebacterium* spp. 30-40% hollarda, *E. coli* 5-30% hollarda ajratiladi. 10% ayollarda *Enterobacteriaceae* spp uchrashi mumkin. (*Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp.) [27]. Qin mikroflorasi tarkibiga oz miqdorda M.

hominis va *U. Urealyticum* kirishi mumkin [122]. *Candida* turkumiga mansub zamburug‘lar ham 15-30% hollarda kam miqdorda uchraydi, zararlanish darajasi 104 KHQB/ml gacha yetadi [144]. Biroq, *Candida* spp. fertil yoshdagi ayollarning aksariyatida saqlanib qoladi va ularning vaginal normotsenozda haqiqiy mavjud bo‘lish chastotasi sezilarli darajada yuqori bo‘lishi mumkin. *Candida* zamburug‘lari laktobakteriyalarga o‘xshash metabolik ehtiyojlarga ega. Bu xususiyat laktobakteriyalarning umumiy soni kamayganda va vulvovaginal kandidoz namoyon bo‘lganda bo‘sh qolgan ekologik o‘rinni egallashga moyillik tug‘diradi.

1.1-jadval

Reproduktiv yoshdagi sog‘lom ayollar qin mikroflorasining tarkibi

Mikroorganizm	Ulushi (%)	Miqdori (KHQB/ml)
Mikroaerofil bakteriyalar		
<i>Lactobacillus</i> spp.	71-100	10^7 - 10^9
<i>Gardnerella vaginalis</i>	6-60	10^6
Obligat anaerob grammusbat bakteriyalar		
<i>Lactobacillus</i> spp.	5-30	10^7 - 10^9
<i>Bifidobacterium</i> spp.	12	10^3 - 10^7
<i>Clostridium</i> spp.	10-25	до 10^4
<i>Propionibacterium</i> spp.	25	до 10^4
<i>Mobiluncus</i> spp.	30-90	до 10^4
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	80-88	10^3 - 10^4
Obligat anaerob grammanfiy bakteriyalar:		
<i>Bacteroides</i> spp.	9-13	10^3 - 10^4
<i>Prevotella</i> spp.	60	до 10^4

Porphyromonas spp.	31	до 10 ³
Fusobacterium spp.	14-40	до 10 ³
Veilonella spp.	11-14	до 10 ³
Fakultativ anaerob grammusbat bakteriyalar		
Corynebacterium spp.	30-40	10 ⁴ -10 ⁵
Staphylococcus spp.	62	10 ³ -10 ⁴
Streptococcus spp.	30-40	10 ⁴ -10 ⁵
Enterobacteriaceae	5-30	10 ³ -10 ⁴
M.hominis	2-15	10 ³
U.urealyticum	6-7	10 ³
M.fermentas	2-5	до 10 ³
Candida zamburug'i	15-20	10 ⁴

Gardnerella vaginalis, Prevotella bivia, Porphyromonas spp., Eubacterium spp. kabi mikroorganizmlarning alohida guruhlari soni yetarlicha yuqori qiymatlarga (106 GE/ml gacha) yetishi mumkinligiga qaramay, klinik jihatdan sog'lom ayollarda obligat-anaerob mikroorganizmlarning umumiy ulushi normofloraning ulushidan oshmaydi. Shunday qilib, ayol hayotining turli davrlarida, shu jumladan homiladorlik davrida qinning normal mikroflorasi vakillari tabiiy to'siq bo'lib xizmat qiladi va mikroorganizm tarkibidagi muvozanatni saqlaydi, ammo turli omillar ta'sirida ba'zan qin disbiozi rivojlanishi bilan uning tarkibi buzilishi mumkin.

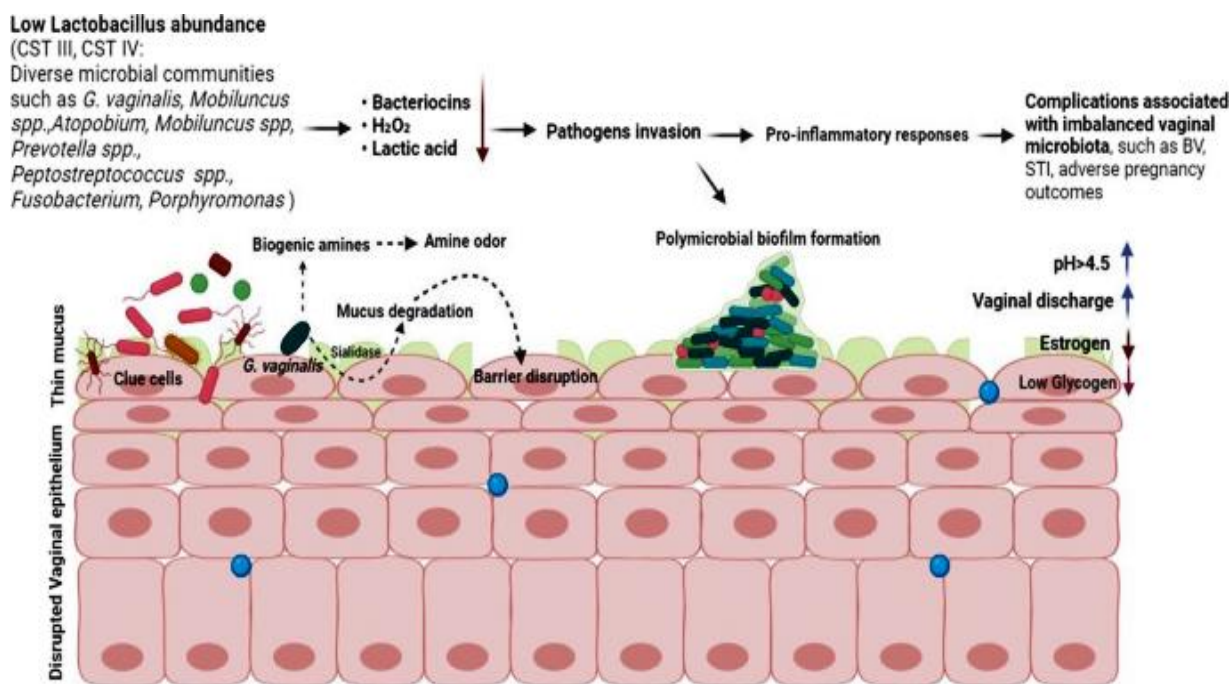
Ko'pchilik mikroblar optimal rN diapazoniga ega bo'lib, bu diapazonda ular yuqori faollikni namoyon qiladi. Tizimning pH iga har qanday aralashuv boshqa mikroorganizmlarning ko'payishiga olib kelishi mumkin. Xuddi shu hodisa laktobakteriya turlari keng tarqalgan vaginal tizimga ham tegishli. pH bilan har qanday murosa (patofiziologik holatlar yoki jismoniy faollik, masalan, kontratseptiv vositalarni kiritish va jinsiy aloqa) qin bo'shlig'ida pH ning

oshishiga olib kelishi mumkin, bu esa o'z navbatida laktobakteriyalar populyatsiyasining kamayishiga va keyinchalik boshqa mikroblarning ko'payishiga olib kelishi mumkin. Laktobakteriyalar soni kamayishi bilan sut kislotasi hosil bo'lishi kamayadi.

BV ko'proq geterogen vaginal muhitni yaratadi, bu sut kislotasi darajasining pasayishi, $\text{pH} > 4,5$ va anaeroblar tomonidan ishlab chiqarilgan atsetat, butirat, propionat va suksinat kabi qisqa zanjirli yog' kislotalarining yuqori miqdori bilan bog'liq. BV uchun xos bo'lgan kislotalilikning o'zgarishi "kalit hujayralar" - epiteliy hujayralarining shakllanishiga yordam beradi, ularning yuzasida energiya va substrat zaxiralaridan foydalanuvchi ko'p miqdordagi shartli patogen mikroorganizmlar yopishadi. Eiteliy yuzasidagi bakterial hujayralarning maksimal zichligi pH 5,0 dan 6,0 gacha bo'lganda qayd etilgan [63].

Keyingi yillarda molekulyar-biologik tadqiqot usullari yordamida bakteriyalarning 90% dan ortiq turlari bioplyonka hosil qilish xususiyatiga ega ekanligi aniqlandi. Bioplyonka - bu bakteriyalar mavjudligining o'ziga xos shakli bo'lib, unda turli xil bakteriyalar o'rtasidagi sinergetik munosabatlar natijasida barqaror bakterial assotsiatsiyalar shakllanadi, bu esa bakteriyalarning turli xil tajovuz omillariga, shu jumladan dori-darmonlarga chidamliligini shakllantirishning universal mexanizmini ifodalaydi [71]. Mikrob bioplyonkalari organik matriks bilan o'ralgan yakka bakteriyalar va ularning agregatlaridan iborat. Ular makroorganizm hujayralari yuzasini qoplashi yoki hujayralar tomonidan chiqariladigan shilliq qavatda ham bo'lishi mumkin [18]. Bioplyonka matritsasiga makroorganizmning tarkibiy qismlari, masalan, fibrin, immunoglobulinlar yoki trombositlar integratsiyalashgan bo'lishi mumkin. Bioplyonkalar bir turdagi mikroblardan tashkil topgan yoki polimikrob, shuningdek, zamburug'lardan iborat bo'lishi mumkin. Shuni ta'kidlash kerakki, bioplyonka hosil bo'lish ehtimolining oshishi muhitda shartli patogen mikroorganizmlar sonining 106 KHQB/ml gacha ko'payishi bilan bog'liq [3].

BV mikrobiotsenozida mavjud bo'lgan bakteriyalar qin epiteliysida bioplyonka hosil qiladi va epitelial hujayralarni o'ldirishga qodir bo'lgan sitotoksinni ishlab chiqaradi (1.4-rasm). Bundan tashqari, *Gardnerella vaginalis* oqsillarni parchalash qobiliyatiga ega bo'lgan proteolitik fermentlarni va aminokislotalarni o'zgartiruvchi dekarboksilazalarni ishlab chiqaradi. Amin birikmalari degradatsiyaga uchramasdan, qin pH ning oshishi tufayli yoqimsiz hidga (baliq hidi: "hid testi") ega bo'ladi. Keyinchalik, BV paytida qinda mavjud bo'lgan organik kislotalar va bakterial poliaminlarning kombinatsiyasi natijasida yuzaga keladigan sitotoksiklik qin epiteliysi hujayralarining ko'chishi natijasida qindan ajralmalar hosil bo'lishiga olib keladi [63].



1.4-rasm. Bakterial vaginozda himoya muhitining buzilishi

BV bilan bog'liq adabiyotlarda keng tilga olingan ma'lum bakteriyalardan biri *G. vaginalis* hisoblanadi. 1955-yil, Gardner H.L. va Dukes C.D. BVning etiologik agenti keyinchalik *Gardnerella vaginalis* deb o'zgartirilgan *Haemophilus vaginalis* ekanligini ta'kidladilar. *Gardnerella vaginalis* *Bifidobacterium* avlodiga yaqin bo'lgan fakultativ grammusbat organizmdir. U BVning deyarli barcha holatlarida vaginal hamjamiyatning tarkibiy qismi sifatida aniqlanadi, garchi uni BV bo'lmaganda ham aniqlash mumkin [99].

Bir qator tadqiqotlar *Gardnerella vaginalis* ning bioplyonkalar hosil qilish qobiliyati, virulentligi, shu jumladan yuqori adgeziya, sitotoksiklik kabi ko'rsatkichlar bilan bog'liq bo'lib, bu BV patogenezining muhim bo'g'ini hisoblanadi [26]. Ko'pgina BVABlar bioplyonkalar sifatida o'sish tendensiyasiga ega ekanligi ko'rsatildi, ammo *Gardnerella vaginalis* eng yuqori virulentlikka ega bo'ldi. *Gardnerella vaginalis* virulentligining asosiy omillari sitotoksiklik, sialidaza fermentini ishlab chiqarish qobiliyati, epiteliy hujayralariga yopishish, bakterial plyonkalarni hosil qilish qobiliyatidir [77].

Gardnerella vaginalis oqsil toksini - vaginolizin ishlab chiqaradi, bu esa eritrotsitlarning parchalanishiga olib keladi. *Gardnerella vaginalis* ning ba'zi shtammlari sial kislotalarini ajratib chiqaradigan sialidaza fermentini ishlab chiqarishi mumkin. Sial kislotalari patogenlar tomonidan hujayra va inert yuzalarga yopishish mexanizmi sifatida, bioplyonkalarni ishlab chiqarish qobiliyatini oshirish, oziqlanish manbai sifatida, shuningdek, fiziologik shilliq to'siqni o'zgartirish va makroorganizmning immunitet javobidan himoya qilish uchun ishlatiladi [26].

2.1-jadval

Bakterial vaginozli ayollar qin mikroflorasining tur va miqdoriy tarkibi

Mikroorganizm	Ulushi (%)	Miqdori (KHQB/ml)
Mikroaerofil bakteriyalar		
<i>Lactobacillus</i> spp.	0-11	до 10 ⁴
<i>G.vaginalis</i>	90-100	10 ⁷ -10 ⁹
Obligat anaerob grammusbat bakteriyalar		
<i>Lactobacillus</i> spp.	0-35	до 10 ⁴
<i>Mobiluncus</i> spp.	8-35 и до 50	10 ¹⁰ и более
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	29-95	10 ⁵ и более

Obligat anaerob grammanfiy bakteriyalar		
Prevotella spp.	до 80	10 ⁵ и более
Bacteroides spp.	53-97	10 ⁵ и более
Fusobacterium spp.	53-97	10 ⁴ и более
Fakultativ anaerob grammusbat bakteriyalar		
E.coli	15-25	более 10 ⁴
Staphylococcus spp.	45-65	более 10 ⁵
Streptococcus spp.	5-25	
M.hominis	50-80	10 ⁴ и более
U.urealyticum	10-30	10 ⁴ и более

Ta'kidlash joizki, Gardnerella vaginalis turi fenotipik va genotipik jihatdan juda xilma-xil takson hisoblanadi. Gardnerella vaginalis mavjudligining bir-biriga o'tmaydigan ikki shakli aniqlangan: dispers - normal mikrofloraning bir qismi va BVda uchramaydigan, boshqasi bioplyonka shaklida BV bilan kasallangan ayollarda va ularning jinsiy sheriklarida topilgan [47]. Shuningdek, BV bilan kasallangan ayollardan ajratib olingan Gardnerella vaginalis izolyatlari o'zgaruvchan metabolik va virulentlik qobiliyatiga ega bo'lgan genom tarkibi va genlar tartibida sezilarli farqlarga ega ekanligi aniqlandi [37].

Gardnerella vaginalisning dastlabki genom tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, bu turkum to'rtta rekombinatsiyalanmaydigan guruhdan - turli xil genofond va genom xususiyatlariga ega bo'lgan organizmlardan iborat [26]. Yaqinda o'tkazilgan butun genom ketma-ketligining tahlili shuni ko'rsatdiki, Gardnerella avlodi ichida 13 tur mavjud [99]. Gardnerella vaginalis ning turli shtamlari genomini to'liq sekvenirlash va ularning fenotipik xususiyatlarini o'rganish turli xil Gardnerella vaginalis shtamlari o'rtasida patogenlik darajasida sezilarli farqlarni aniqladi.

Nisha K. et al. (2019) o'z tadqiqotlarida *Gardnerella vaginalis* biotiplari va virulentlik omillari o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatdi. BV bilan kasallangan ayollardan ajratib olingan *Gardnerella vaginalis* izolyatlarining aksariyati sog'lom ayollarda aniqlangan izolyatlarga qaraganda ko'proq virulentlik omillarini namoyon qiladi. Mualliflarning fikriga ko'ra, BV bilan bog'liq izolyatlar BVga tegishli bo'lmagan izolyatlarga nisbatan yaxshiroq yopishish, bioplenkalar hosil qilish, gemagglyutinatsiya, fosfolipaza va proteaza ishlab chiqarish xususiyatlarini ko'rsatdi [119].

Xuddi shunday, boshqa bir tadqiqotda ayollarning BV-musbat qin namunalarida sialidazani kodlovchi genning mavjudligi aniqlangan bo'lsa, BV-manfiy ayollarda ajratib olingan shtammlar uchun sialidazani kodlovchi genning yo'qligi xos bo'lgan. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, *Gardnerella vaginalis* BV rivojlanishi uchun zarur, ammo yetarli bo'lmagan stimul bo'lishi mumkin, chunki bu bakterianing mavjudligi har doim ham BVga olib kelmaydi [108]. Janulaitiene M. et al. (2018) tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, *Gardnerella vaginalis* BV belgilari bo'lmagan ayollarda qinda mavjud bo'lib, BV bilan kasallanish darajasi sezilarli darajada yuqori, bu esa kasallikning patogenezida ushbu ekologik tokchadagi polimikrob hamjamiyatining har bir a'zosi rol o'ynashi mumkinligini ko'rsatadi [99].

Gardnerella vaginalis bioplyonkasini o'rganishga katta e'tibor qaratildi, bu *Mobiluncus* spp., *Atopobium vaginae*, *Prevotella bivia*, *Mycoplasma hominis*, *Peptostreptococcus* spp., *Porphyromonas* spp., *Sneathia* spp., *Ureaplasma urealyticum*, *Leptotrichia* spp., *Candidatus Lachnocurva vaginae* (ilgari BVAB1 nomi bilan tanilgan), *Mageeibacillus indolicus* (ilgari BVAB3 nomi bilan tanilgan) va BV bilan bog'liq 2-toifa bakteriya (BVAB2) kabi boshqa shartli patogen bakteriyalarni aniqlash imkonini berdi [35].

Prevotella bivia BV bilan og'rigan ayollarning qin surtmalarida tez-tez uchraydigan yana bir mikroorganizmdir. *Prevotella* spp., shu jumladan *P. bivia* va *Prevotella disiens*, shilliq qavatning himoya omillarini zararsizlantiradigan va

xo‘jayin hujayralarga yopishishga yordam beradigan kollagenaza va fibrinolizin ishlab chiqarishi mumkin [137]. Xuddi shunday, ozuqa moddalaridan foydalanish BV patogeneziga qanday hissa qo‘shishini o‘rganish orqali *Gardnerella vaginalis* va *Prevotella bivia* o‘rtasida o‘ziga xos kommensal munosabatlar aniqlandi. Keyin bir qator sinovlar natijasida *Prevotella bivia* *G. vaginalis* o‘sishini ammiak qo‘shish orqali rag‘batlantirishi aniqlandi. Bundan tashqari, *Prevotella bivia* va *Peptostreptococcus anaerobius* kabi BV bilan bog‘liq boshqa anaerob bakteriyalar o‘rtasidagi o‘zaro ta’sirni, ayniqsa qin ekotizimida patogen mikroblarning ko‘payishiga hissa qo‘shadigan aminokislotalar va boshqa qo‘shimchalarning assimilyatsiyasi nuqtai nazaridan o‘rganish lozim [137].

Ma’lumki, grammanfiy bakteriyalar, shu jumladan *Prevotella* spp. uchun patogenetik jihatdan eng muhimi, shubhasiz, hujayra devorining ekzopolisaxaridi hisoblanadi. Xo‘jayinning glikon tuzilishini taqlid qilish uchun sirt polisaxaridlaridan foydalanib, patogen bakteriyalar kolonizatsiya paytida xo‘jayinning immunitet tizimidan qochishi mumkin [94]. Ehtimol, bu xususiyat *Prevotella* spp. va *Gardnerella vaginalis* ning muvaffaqiyatli kolonizatsiyasini istisno qilmaydi va bakteriyalarning patogen xususiyatlarini amalga oshirish uchun sharoit yaratadi.

1999-yilda yangi shtamm sifatida ajratilgan fakultativ-anaerob *Atopobium vaginae* BV anomal mikroflorasining muhim tarkibiy qismi hisoblanadi. Castro J, et al. *Atopobium vaginae* kamdan-kam hollarda o‘z-o‘zidan, lekin ko‘pincha *Gardnerella vaginalis* va u bilan bog‘liq bioplyonka bilan birgalikda BVni keltirib chiqarishi mumkin bo‘lgan sababni tushuntirdi [77]. *Atopobium vaginae* ning deyarli 92% bir turdagi plankton o‘stirish sharoitida 48 soat ichida nobud bo‘ldi, ammo bu bakteriya *Gardnerella* spp bilan birgalikda o‘stirilganda ham yashovchanligicha qoldi. Ushbu anaerob BV patogenezining "tashabbuskori" emas, balki *Gardnerella vaginalis* ning "ikkilamchi kolonizatori" va simbiiontidir. *Atopobium vaginae* ning *Gardnerella vaginalis* ustunligi bilan

bioplyonkalarda yashash va moslashish qobiliyati muvaffaqiyatli davolash va BVning to'liq remissiyasini ta'minlash nuqtai nazaridan xavf tug'diradi [48].

BV bilan Eubacterium - Eubacteriaceae oilasiga mansub grammusbat bakteriyalar muhim assotsiatsiyaga ega. Nazarova V.V. va hammual. (2017) ushbu mikroorganizm deyarli barcha BV-musbat ayollarda aniqlangan bo'lib, uning tarkibi ba'zi namunalarda ancha yuqori (umumiy bakterial massaning 60% gacha) bo'lgan [35]. BVda ham sezilarli miqdorda Mobiluncus spp./Corynebacterium spp mavjud. (95,2%) va Megasphaera spp./Veillonella spp./Dialister spp. (92,9%). Ureaplasma spp. BVda Mycoplasma hominis ga nisbatan ko'proq aniqlanadi. Mualliflarning fikriga ko'ra, Ureaplasma spp. ning aniqlanish chastotasi 69-71,2% ni, Mycoplasma hominis esa 28-34,2% ni tashkil etadi [122].

Ceccarani C. et al. (2019) ishida BV holatida Mycoplasma hominis ning roli tasdiqlangan, bu Mycoplasma va BVAB metabolitlari (masalan, formiat, putressin, propionat, atsetat) o'rtasidagi nisbiy miqdorning oshishi va ijobiy korrelyatsiyani ko'rsatadi [81]. So'nggi yillardagi adabiyotlarda Corynebacterium spp. ning qinning infeksiyon-yallig'lanish patologiyasi qo'zg'atuvchisi sifatidagi roli ko'rib chiqilmoqda. Corynebacterium spp. ning organik kislotalarni ishlab chiqarish qobiliyati, shu bilan pH ni pasaytiradi, yallig'lanishga qarshi sitokinlar ishlab chiqarishni rag'batlantirish qobiliyati, kislota ishlab chiqaruvchi laktobakteriyalarning shartli patogen mikroorganizmlarga nisbatan antagonistik faolligini kuchaytiradi, shuningdek, patogen mikroorganizmlarning bioplyonkalarini yo'q qilish qobiliyati bu mikroorganizmlarning eubiozning shakllanishida va ehtimol, laktobakteriyalari bo'lmagan ayollarda qin biotopini infeksiyadan himoya qilishda muhim rol o'ynashini ko'rsatadi [11].

Bundan tashqari, Li W., Ma Z.S. (2020) ishida Gardnerella vaginalis 23 avlod qin florasi bakteriyalarining mutualizm kombinatsiyasi bilan, Lactobacillus esa 15 avlod bilan bostirilganligi ko'rsatilgan [108].

Mualliflarning tushuntirishicha, bular mikrobiotsenoz yuqori xilma-xillikni saqlab turadigan, ammo *G. vaginalis* yoki *Lactobacillus* dominantligidan qochadigan mumkin bo'lgan mexanizmlar bo'lishi mumkin. *Gardnerella vaginalis* va *Lactobacillus* faqat bir nechta avlodlar bilan o'zaro ta'sir qilgan, ammo ular bir-biri bilan ijobiy bog'langan. *G. vaginalis* bilan ijobiy bog'langan so'ndirilgan *Lactobacillus* turlari *L. iners* edi, bu shuni ko'rsatadiki, *L. iners* "zaif" vaginal mikrobiotsenozda potentsial patogen sifatida harakat qilishi mumkin va *Gardnerella vaginalis* va *L. iners* ning ingibirlanishi ushbu mikrobiomning barqarorligi va sog'lig'ini saqlash uchun o'z-o'zini himoya qilish mexanizmi bo'lishi mumkin [119].

Bakterial vaginoz bilan kasallangan bemorlarning 53-97% da aniqlanadigan bakteroidlar orasida *B. bivies*, *B. disiens* turlari va *B. melaninigenicus* guruhi ko'proq uchraydi. Bakteroidlarning boshqa turlari ancha kam uchraydi. Qat'iy anaerob grammanfiy bakteriyalarning patogenlik xususiyatlari ularning fermentativ tizimlari bilan bog'liq. Shunday qilib, *B. fragilis* da gialuronidaza, kollagenaza, fibrinolizin, immunoglobulin proteazalar, geparinaza va sialidaza aniqlandi. *B. fragilis* boshqa patogenlik omillariga ham ega, masalan, kapsula polisaxaridi. Bundan tashqari, "fragilis" guruhi bakteroidlari katalaza ishlab chiqarishga qodir bo'lib, bu ularga laktobakteriyalar tomonidan ishlab chiqarilgan vodorod peroksidining ta'siriga qarshi turish imkonini beradi. *Porphyromonas* avlodiga mansub bakteriyalarda turli proteazalar va kollagenazalar topilgan. Proteazalar va fibrinolizin *Prevotella* turkumining har xil turlarida ham aniqlangan, *Fusobacterium necrophorum* gemolizin va trombositlar agregatsiyasi omillarini sintez qilish qobiliyatiga ega. Bakteroidlar, fuzobakteriyalar, shuningdek, anaerob streptokokklar va *gardnerellalarda* fosfolipaza A2 ishlab chiqarish qobiliyati yuqori ekanligi aniqlandi. Ikkinchisi, o'z navbatida, araxidon kislotasini uning efir shaklidan ajratish orqali prostaglandinlar ishlab chiqarilishini faollashtiradi,

bu BV bilan ogʻrigan homilador ayollarda erta tugʻruq induksiyasining dastlabki sharti boʻlib xizmat qiladi.

Grammanfiy anaeroblar, shuningdek, Mobiluncus bakteriyalari tomonidan ishlab chiqariladigan organik kislotalar, xususan, qahrabo kislotasi polinuklear neytrofillarning funksional faolligini ingibirlaydi, bu esa BVda qindan ajralmalarning kamligi yoki umuman yoʻqligi bilan bogʻliq. Biroq, bu leykotsitlar supressiyasining yagona sababi emas. Bakterial vaginoz bilan ogʻrigan ayollardan olingan vaginal namunalarda koʻp miqdorda mavjud boʻlgan Bacteroides bakteriyalari metabolizmi mahsuloti boʻlgan suksinat va Gardnerella vaginalis gemolizini leykotsitlarning xemotaksik qobiliyatini va ularning fagotsitoz qilish qobiliyatini ingibirlaydi.

29-95% hollarda aniqlanadigan grammusbat anaerob kokklar (peptostreptokokklar) orasida R. anaerobis, P. prevotii, P. tetradius va R. asacharalyticus koʻproq uchraydi. Bir vaqtlar Gardnerella vaginalis kabi BVning yagona qoʻzgʻatuvchisi hisoblangan Mobiluncus avlodiga mansub harakatchan vibriionsimon bakteriyalar bunday bemorlarning 8-35% ida va har doim juda yuqori miqdorda (1010 KOYE/ml va undan ortiq) aniqlanadi. Fakultativ anaerob, mikroaerofil va aerob mikroorganizmlar (E. coli, E. faecalis va b.) 23,4% hollarda ajratiladi. Bakterial vaginozlarda obligat anaeroblar (Mobiluncus, Peptostreptococcus, Prevotella, Bacteroides, Fusobacterium va b.) miqdori 1000 martaga oshadi. Bunda qindagi mikroorganizmlarning umumiy miqdori oʻrganilayotgan materialning 1010-1011 KHQB/ml ga yetadi, laktobakteriyalarning solishtirma ogʻirligi esa mikroorganizmlarning umumiy sonidan 30% gacha kamayadi.

Candida spp. zamburugʻlari haqida shuni aytish mumkinki, ular (Candida albicans) qin mikroflorasining eng keng tarqalgan vakillaridan biri hisoblanadi, garchi Candida spp. infeksiyalari qin ekologiyasining sezilarli darajada oʻzgarishida aks etishini isbotlovchi yetarlicha tadqiqotlar mavjud [96, 103]. Maʼlumki, Candida albicans zamburugʻlari qulay sharoitlarda achitqilardan

gifalarga aylanish xususiyatiga ega. *Candida albicans* gifalarida achitqilar hosil bo'lishiga yordam beradigan morfologik egiluvchanlik tufayli ular qinning epitelial hujayralariga osongina kirib, simptomatik vulvovaginal kandidozni rivojlantirishi mumkin. Qin mikrobiotsenozi buzilganda (BVAB mavjudligi, laktobakteriyalar populyatsiyasining kamayishi) *Candida albicans* invaziv qobiliyati ortadi [144].

Kasallikning polimikrob tabiati va uning patogenezining murakkabligini hisobga olgan holda, bugungi kunda qin disbiozining yagona asosiy sababini aniqlash kerak. Ushbu polimikrob klinik sindrom patogenezining asosiy, ammo yagona bo'lmagan bo'g'ini kislota ishlab chiqaruvchilar populyatsiyasining pasayishi va qin suyuqligi rN ko'rsatkichining oshishidir. Shunisi e'tiborga loyiqki, vaginal ekotizim kislotaliligining pasayishi anaeroblarning ko'payishiga yordam beradi, ular BVda nafaqat son jihatdan, balki xilma-xillikda ham ko'payadi. Biroq, BV bilan bog'liq boshqa o'zgarishlar kabi, o'tkazilgan tadqiqotlar disbiozning sababi yoki oqibati vaginal suyuqlik kislotaliligining pasayishi ekanligi haqida xulosa chiqara olmadi.

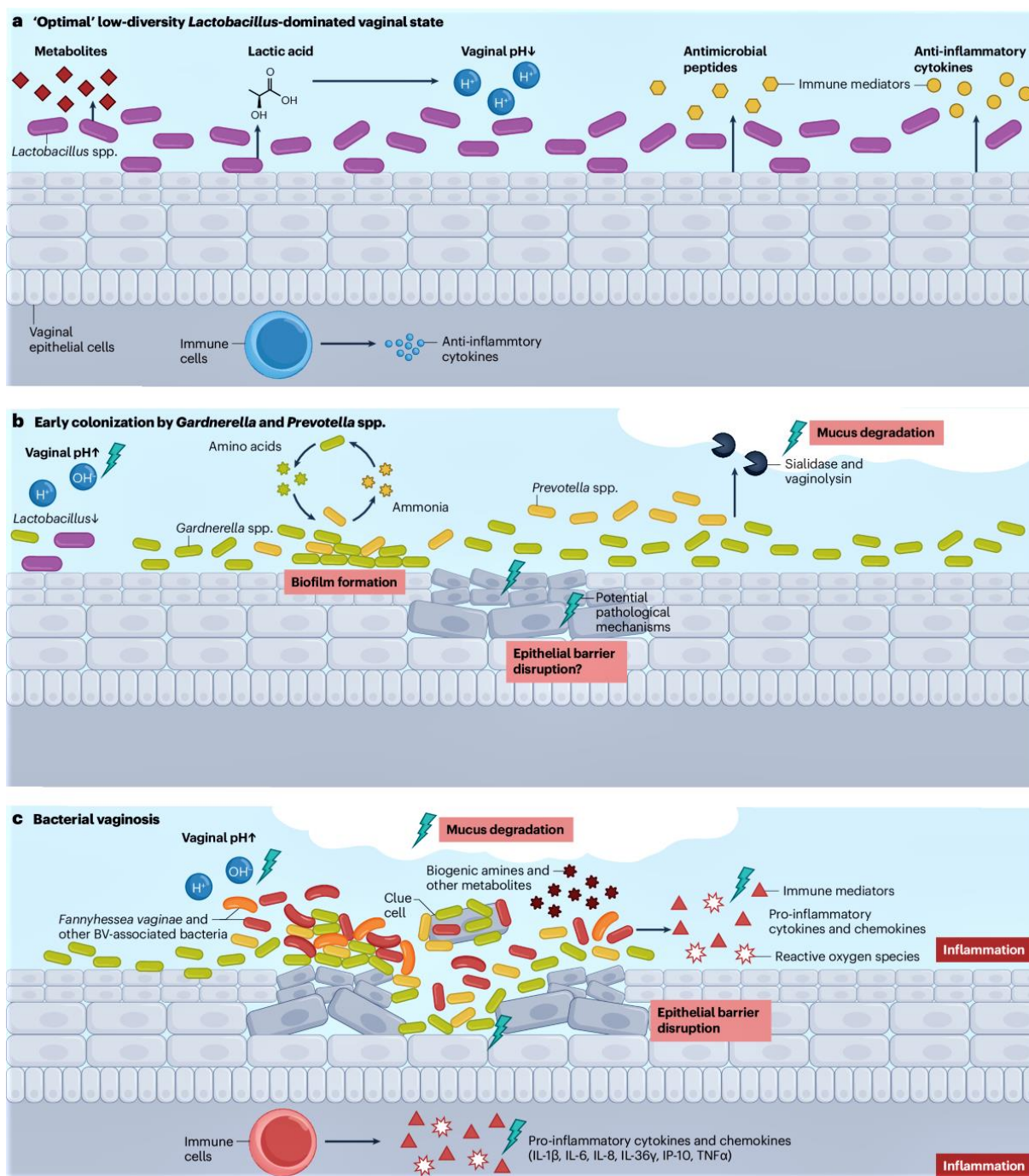
BV patogenezining ikkinchi muhim bo'g'ini bioplyonkaning asta-sekin shakllanishi bilan shartli patogen floraning kuchaygan o'sishi hisoblanadi. BV bilan og'rigan bemorlardan olingan bioplyonkalar bakterial RNKga zondlar yordamida flyuorescent in situ gibrizatsiya usuli bilan tahlil qilinganda, bioplyonka tarkibida 54,1% namunalarda *Atopobium vaginae* va 82,0% namunalarda *Gardnerella vaginalis* borligi aniqlandi. Shu bilan birga, *Atopobium vaginae* aniqlangan deyarli barcha holatlarda *Gardnerella vaginalis* ham aniqlangan. *Atopobium vaginae* 99,5% namunalarda *Gardnerella vaginalis* bilan birga kuzatildi [37]. Shubhasiz, bu ikki mikroorganizmning simbiozi bakterial bioplyonkaning shakllanishida muhim rol o'ynaydi va mualliflarning ta'kidlashicha, agar *Atopobium vaginae* ushbu jamoa tarkibida bo'lsa, bioplyonka hosil bo'lishi ehtimoli ko'proq.

Bundan tashqari, BV bioplyonkalarida *Atopobium vaginae* deyarli har doim *Gardnerella vaginalis* bilan birga bo'lishini hisobga olgan holda, Castro J. et al. (2020) *Atopobium vaginae* qin ekotizimida omon qolish uchun *Gardnerella vaginalis*dan foydalanishi mumkinligi haqidagi farazni ilgari suradi. FISH usulidan foydalangan holda in vitro modelida mualliflar *Atopobium vaginae* *Gardnerella vaginalis* bilan birgalikda o'stirilganda yashovchanlikni saqlab qolish qobiliyatiga ega ekanligini va oldindan shakllantirilgan *Gardnerella vaginalis* bioplyonkasiga bioplyonka hujayralarining umumiy sonining 20% gachasini hisobga olgan holda kiritilishi mumkinligini tasdiqladilar [77].

Patogeneznining muhim bo'g'ini proteolitik fermentlar – sialidaza va mutsinaza faolligining oshishi bo'lib, ular mutsin hosil bo'lish funksiyasini buzadi. Natijada epiteliy hujayralarining anaerob mikroorganizmlar adgeziyasi uchun qulayligi ortadi. Polimikrob infeksiyada turli xil mikroorganizmlar BVning boshlanishi va rivojlanishida turlicha o'rin tutishi mumkin [94]. BVABning epitelial hujayralar yuzasiga yopishish qobiliyati BV patogenezini tushunishda muhim o'rin tutadi (2.5-rasm).

Ma'lumki, invaziyaning birinchi bosqichi xo'jayin hujayraga yopishib olishdir. Qin shilliq qavati yuzasini shikastlaydigan va shu bilan yallig'lanishga qarshi sitokinlar darajasini oshiradigan gidrolitik sialidaza fermentini ishlab chiqarish qobiliyatidan tashqari, *Gardnerella vaginalis* zich bioplyonkalar hosil qilishga moyil bo'lib, bu unga atrof-muhitda saqlanib qolish va boshqa opportunistik patogenlarning o'sishini qo'llab-quvvatlaydigan asos bo'lib xizmat qilish imkonini beradi. Bioplyonka ichida "yangi jamoa"ning shakllanishi keyinchalik *Lactobacillus* spp. bilan raqobatlashadi, chunki *Gardnerella vaginalis* bioplyonkalarida yashovchilar *Lactobacillus* spp. tomonidan ishlab chiqarilgan sut kislotasi va vodorod peroksidga nisbatan yuqori chidamlilikka ega; bu ularning omon qolish imkoniyatlarini oshiradi va

ushbu shartli patogen mikroorganizmlarni atrof-muhitdan chiqarib tashlay olmaslik oxir-oqibat butun vaginal ekotizim muvozanatini buzadi.



2.5-rasm. Bakterial vaginoz patogenezini

Dastlabki adgeziya bioplyonka shakllanishidagi birinchi qadam bo'lganligi sababli, BV rivojlanishining dastlabki bosqichlarida qaysi turlar eng keng tarqalganligi aniqlandi. Shunisi qiziqki, faqat *Gardnerella vaginalis* va *Mycoplasma hominis* in vitro modelida HeLa liniyasi hujayralariga (bachadon

endotelial hujayralari) yopishish xususiyatiga ega edi. Bu esa ushbu ikki tur BVda dastlabki kolonizator sifatida muhim rol o'ynashi mumkinligini taxmin qilish imkonini berdi. Shunisi e'tiborga loyiqki, BV bilan bog'liq birinchi tur Prevotella bivia bo'lishi mumkin. Muzni C.A. et al. (2020) kundalik surtma namunalarini o'rganib, ushbu turning tarkibi BV paydo bo'lishidan oldin uning dastlabki darajasiga nisbatan o'sish tendensiyasiga ega ekanligini aniqladilar [118].

In vivo modelida Gilbert N.M. et al. (2019) Gardnerella vaginalis va Prevotella bivia o'rtasidagi sinergetik munosabatlarni o'rganib, ikkala bakteriya ham yolg'iz mavjud bo'lganda o'zlarining patogen potentsialini namoyon qilmaydi va faqat birgalikda kolonizatsiya qilinganda sialidaza ishlab chiqarish, epitelial ko'chishni induksiya qilish va Prevotella bivia ni bachadonga ko'chirish orqali Gardnerella vaginalis BV patogeneziga va u bilan bog'liq alomatlar va natijalarga bevosita hissa qo'shadi degan xulosaga kelishdi [94].

Muzni C.A. va boshqalar BV patogenezining konseptual modelini taklif qilishgan, bunda Gardnerella vaginalis va Prevotella bivia erta kolonizatorlar, Atopobium vaginae va boshqa BVAB bakteriyalar esa BVning ikkilamchi kolonizatorlari sifatida qaralgan [118]. Gardnerella vaginalis vaginal Lactobacillus spr. bilan raqobatlashadi va boshqa BV bilan bog'liq bakteriyalarga bioplyonkalarda o'zaro ta'sir qilish va o'sish imkonini beradi, deb taxmin qilingan. Gardnerella vaginalis va Prevotella bivia tomonidan ishlab chiqarilgan vaginal sialidaza va boshqa fermentlar qin epiteliysi shilliq qavatining parchalanishiga hissa qo'shadi va himoya shilliq qavatining yo'qolishi ikkilamchi kolonizatorlarning, shu jumladan Atopobium vaginae ning BVning yetuk polimikrob bioplyonkasiga yopishishining kuchayishiga olib keladi [115]. Gardnerella vaginalis va Prevotella bivia ning birlamchi kolonizatorlari makroorganizmning immunitet tizimidan qochishi mumkin va qinning epitelial hujayralari tomonidan kuchli yallig'lanish reaksiyasini keltirib chiqarmaydi [83]. Atopobium vaginae va boshqa BVAB qin mikroflorasining

yuzaga kelgan nomutanosibligiga organizmning yallig'lanish reaksiyasining yorqin namoyon bo'lishini rag'batlantiradi va davolashda salbiy oqibatlar hamda qiyinchiliklarning rivojlanishiga hissa qo'shadi [137].

BVda bioplyonka hosil bo'lishi virulentlik mexanizmi hisoblanadi va bu patogenlikni kuchaytiradi [84]. Bir qator mualliflarning fikriga ko'ra, bakterial bioplyonkalar jarayonning uzoq davom etishiga va uning surunkali kechishiga moyillik tug'diradi, an'anaviy mikroblarga qarshi davolash usullarining samarasizligiga olib keladi [49, 50].

Shilliq qavatlardagi bioplyonkalar yallig'lanish reaksiyasini bloklashi mumkin va bioplyonkadagi bakteriyalar makroorganizmning immun tizimiga ta'sir qilmaydi. Bundan tashqari, ular vodorod peroksid va sut kislotasining konsentratsiyasi plyonkalardan tashqarida alohida bakteriyalarni bostirish uchun talab qilinadiganidan 4-8 baravar yuqori bo'lganda mikroorganizmlarning hayotchanligini saqlab qoladi. Antibiotik bioplyonka chegarasida ta'sir qilganda rezistent mikroorganizmlar soni dastlab kam bo'lishi mumkin deb taxmin qilinadi, ammo shu guruh preparatlari takroran qo'llanilganda rezistentlik plazmidlarining almashinuvi (turdan turga rezistentlikning o'tishi) tufayli rezistent bakteriyalar soni ortadi, natijada bioplyonka rezistent shakllar bilan tezda to'lib ketadi. Gardnerella vaginalis bilan birgalikda Atopobium vaginae ning doimiy va yopishqoq bakterial bioplyonkasi mavjudligi tasdiqlandi, bu esa metronidazoldan foydalanganda BVni davolashning samarasizligiga sabab bo'lishi mumkin [115].

BV holati turli biogen aminlarning (putressin, kadaverin va trimetilamin), qisqa zanjirli yog' kislotalarining (ayniqsa atsetat va suksinat) yuqori konsentratsiyasi va ba'zi aminokislotalarining (tirozin, glutamat) past darajasi bilan tavsiflanadi [64]. Ayollar reproduktiv traktidagi metabolitlar inson ozuqa moddalari va bakteriyalarning o'zaro ta'siri natijasida yuzaga keladigan biokimyoviy reaksiyalarning substratlari, oraliq mahsulotlari va qo'shimcha mahsulotlari bo'lib, gen ekspressiyasining keyingi hodisalarini aks ettiradi [75].

BV bilan ogʻrigan ayollarda aminlar, organik kislotalar, qisqa zanjirli yogʻ kislotalari, aminokislotalar, azot asoslari va monosaxaridlarning metabolitlari BV boʻlmagan ayollardagi metabolitlardan sezilarli darajada farq qiladi. BV bilan ogʻrigan ayollarda metabolitlar profili aminokislotalar va dipeptidlarning past konsentratsiyalari bilan tavsiflanadi, bu esa aminokislotalar va poliaminlar katabolitlarining yuqori darajalari bilan birga keladi [64]. BVAB qisqa zanjirli yogʻ kislotalari va aminlarni hosil qilish orqali qinning pH qiymatini oshiradi, shuningdek, sut kislotasidan energiya manbai sifatida foydalanishga qodir [128].

Maʼlumki, koʻplab BVAB bir nechta kislotali metabolitlarni ishlab chiqaradi; masalan: *Bacteroides* spp. suksinat, *Peptococcus* spp. - butirat va atsetat, *Gardnerella vaginalis* - atsetat va suksinat, klostridiyalalar va grammusbat kokklar - kaproat va *Dialister* spp. - propionat ishlab chiqaradi. Odatda, atsetat BV bilan ogʻrigan ayollarning qin suyuqligida propionat, butirat va suksinatning yuqori konsentratsiyalariga nisbatan ustun metabolit hisoblanadi [60].

Tadqiqotlar shuni koʻrsatadiki, BVda metabolitlar mikroorganizmlarga qaraganda kasallik fenotipini yaxshiroq aks ettiradi. Kasallik belgilari paydo boʻlishidan oldin vaginada maʼlum metabolitlarning paydo boʻlishi yoki yoʻqolishi maʼlum mikroorganizmlarning metabolik funksiyasi bilan ijobiy yoki salbiy bogʻliqlikka ega [141]. Soʻnggi yillardagi adabiyot maʼlumotlarida BVning patogenetik jihatlarini oʻrganish boʻyicha faol ishlar olib borilayotganligi, jumladan, xoʻjayin organizmining mikroorganizmlar bilan oʻzaro taʼsiri, bakteriyalarning metabolik xususiyatlari va ularning metabolitlarining jamoadagi mikroblararo munosabatlarga taʼsiri, immunitet holatining oʻziga xos xususiyatlari, makro va mikroorganizmlarning genetik xususiyatlari kabi omillarni oʻz ichiga olganligi koʻrsatilgan.

Shunday qilib, *Lactobacillus iners* va laktobakteriyalarning kam uchraydigan turlarini indikatsiya qilish BV rivojlanishiga moyillikni koʻrsatishi mumkin. *Prevotella bivia* bilan assotsiatsiyada *Gardnerella vaginalis*

bioplyonkasining hosil bo'lishi va keyinchalik ushbu bioplyonkaga *Atopobium vaginae* ning qo'shilishi BV patogenezida muhim rol o'ynaydi.

Anaerob mikroorganizmlarning ko'payishi qin oqsillari bilan o'zaro ta'sir qiluvchi proteolitik fermentlarning ishlab chiqarilishi bilan birga keladi. Bu o'zaro ta'sir natijasida poliaminlar ajralib chiqadi. Poliaminlar, o'z navbatida, diaminlarga (putressin, kadaverin) aylanadi, ularning tuzlari BVda vaginal ajralmaga o'ziga xos "chirigan baliq" hidini beradi. Bakterial poliaminlar qindagi organik kislotalar (sirka va suksin) bilan birgalikda sitotoksik ta'sir ko'rsatib, epitelial hujayralarning ko'chib tushishiga sabab bo'ladi, bu esa qindan ko'p miqdorda ajralma kelishiga olib keladi. Anaeroblar assotsiatsiyalarining ta'siri ham epitelial hujayralar eksfoliatsiyasini kuchaytiradi, ayniqsa bakterial vaginoz mahalida topiladigan alkaloz sharoitlarida shunday bo'ladi. Natijada ko'p miqdorda adgeziyalangan grammvariabel mikroorganizmlar bilan qoplangan BV uchun patognomonik bo'lgan "kalit" hujayralar hosil bo'ladi.

Yallig'lanish belgilari: bachadon bo'yni, qin, vulva shilliq qavatining giperemiyasi ko'pincha BV xlamidiyal, trixomonadali yoki kandidozli infeksiyalar bilan birga kelganda kuzatiladi. O'z navbatida, BV siydik-tanosil yo'llarini JAYBYUI qo'zg'atuvchilari bilan kolonizatsiya qilish va jinsiy a'zolarining yashirin kechuvchi virusli infeksiyalarini faollashtirish uchun qulay sharoit yaratadi. Ankirskaya A.S. (2005) fikriga ko'ra, bu past oksidlanish-qaytarilish (redoks) potentsiali va yuqori pH qiymatida qin to'qimalarining gipoksiyasi tufayli yuzaga keladi. Qin muhitining pH ko'rsatkichi yuqori bo'lganda ko'plab infeksiyon agentlarning, xususan xlamidiyalarning spermatozoidlarga yopishish qobiliyati ortadi, bu KCHAYAKni belgilovchi omillardan biri hisoblanadi.

Ko'rinib turibdiki, BV bakteriyalarning keng spektri bilan bog'liq. BV bilan og'rigan ayollarning ko'pchiligida beshta turdagi bakteriyalar, ya'ni *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*, *Eggerthella-like*, *Megasphaera* va

Leptotrichia/Sneathia aniqlangan va ushbu kasallikning bakterial ko'rsatkichlari sifatida qaralishi mumkin.

3-BOB

AMBULATOR AMALIYOTDA BAKTERIAL VAGINOZNI TASHXISLASHNING ZAMONAVIY IMKONIYATLARI

BV diagnostikasini (yetarlicha shartli ravishda) klinik va laboratoriya tashxisiga bo'lish mumkin [1, 25]. Birinchisining asosiy usuli Amsel usuli (Amsel R.) hisoblanadi; klinik usullarga ekspress-testlarni ham kiritish mumkin. Ikkinchisiga Gram usulida bo'yalgan preparatlarni mikroskopik tekshirish - Nujent usuli (Nugent R.P.), Ayson-Xey usuli (Ison C.A., Hay P.E.), Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti mezonlariga asoslangan usul, kultural usul va nuklein kislotalarni tahlil qilish usullari kiradi. Amalda Amsel va Nujent usullari eng ko'p qo'llaniladi.

Klinik diagnostikaning asosiy usuli Amsel usulidir. Hozirgi vaqtda BV tashxisi R. Amsel va hammualliflar (1983) tomonidan taklif etilgan 4 ta diagnostik testdan 3 tasi asosida qo'yilishi mumkin. Ularga quyidagilar kiradi:

1) o'ziga xos vaginal ajralmalarning mavjudligi (bir xil, kulrang-oq, suyuq, yoqimsiz hidli);

2) ajralayotgan qinning rN 4,5 dan yuqori (shkalali indikator tasmalar yoki maxsus indikator qo'lqoplardan foydalaniladi);

3) musbat amin sinamasi (qin ajralmasidan bir tomchi buyum oynasiga tomiziladi, so'ngra unga 10% li kaliy gidroksid eritmasidan bir tomchi qo'shiladi, bunda paydo bo'lgan hid ishqor qo'shilgandan keyin darhol baholanadi, chunki u tez tarqalib ketadi);

4) nativ preparatni mikroskopik tekshirishda "kalit" hujayralarni (qin epiteliysining ko'chgan hujayralari, ularning yuzasi bakteriyalar bilan to'lib-toshgan, shuning hisobiga ular "donador" ko'rinishga ega) aniqlash.

Amsel mezonlari aksariyat klinik holatlarda BVni tashxislash uchun ishlatiladi. Qin ajralmasiga mikroskopik buyum oynasida kaliy gidroksid

qo'shiladi. Bunda hosil bo'ladigan o'ziga xos hid poliaminlar - obligat-anaerob bakteriyalar metabolizmining mahsulotlari ishlab chiqarilishi bilan bog'liq bo'lib, ular kaliy gidroksid ta'sirida qindan ajralmalar bilan o'ziga xos hidli uchuvchan shakllarga o'tadi.

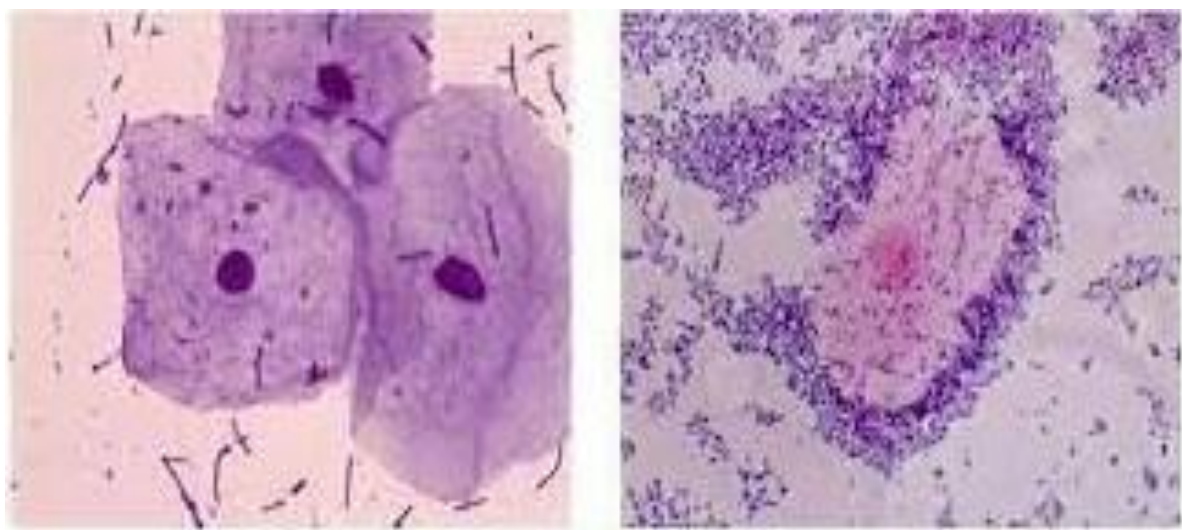
Eng sezgir mezonlar qin rN ko'rsatkichi ($rN > 4,5$) va mezonlar individual baholanganda suyuq, gomogen, sutli va yopishgan ajralmalarni aniqlash hisoblanadi. Biroq, faqat ajralmalarni aniqlash past o'ziga xoslik (26%) va ijobiy prognostik qiymatga ega (27%), eng yuqori o'ziga xoslik mezoni esa asosiy hujayralarning mavjudligi (86%) edi. Bir-biri bilan birgalikda kamida uchta Amsel mezonining mavjudligi BVga aniq tashxis qo'yish ehtimolini sezilarli darajada oshiradi, mos ravishda 97% va 90% sezgirlik va o'ziga xoslikni ta'minlaydi. Amsel mezonlari poliklinika sharoitida BVning asosiy klinik-laborator diagnostikasi hisoblanadi. BV tashxisini qo'yish uchun Amsel mezonlarining sezgirlik 90% dan ortiq, o'ziga xosligi esa 77% ga yetadi. Amsel usulining afzalliklariga bemorni qabul qilish paytida BVni tashxislash va darhol terapiya tayinlash imkoniyati kiradi. Kamchiliklari - subyektivlik va ko'pchilik shifokorlarda nativ preparatni mikroskopiya qilish imkoniyati yo'qligi.

BVni tashxislashning klinik usullariga FemExam (trimetilaminni tekshirish va pH ni o'lchash), bemorning o'zi tomonidan pH ni o'lchash uchun qo'lqoplar, "elektron burun" (trimetilaminni tekshirish), VVVlue (sialidaza faolligini o'lchash), PipActivityTestCard (prolin-aminopeptidaza faolligini o'lchash) kabi tezkor testlarni (ekspress testlar) ham kiritish mumkin. Ekspress-testlar, asosan, yetarlicha yuqori sezgirlik va/yoki o'ziga xoslikning yo'qligi sababli amaliyotda keng qo'llanilmaydi.

Mikroskopik tekshirish obyekti sifatida ajralayotgan qinning bo'yalmagan preparatlari (nativ yoki nam surtma, quritilgan va regidratlangan surtma) hamda oddiy va murakkab usullar bilan bo'yalgan preparatlardan foydalaniladi. Eng keng tarqalgan bo'yash usullari Gram va metilen ko'ki bo'yicha bo'yashdir.

Gram bo'yicha mikroskopik tekshiruv (3.1-rasm) BV diagnostikasi uchun oltin standart hisoblanadi.

Gram usulida bo'yalgan qin surtmalarini mikroskopik tekshirish usuli BV diagnostikasida eng ishonchli bosqich bo'lib, ambulatoriya sharoitida tezda amalga oshirish mumkin. Mikroskopik usul qin mikrobiotsenozining yaxlit manzarasini, epiteliyning holatini, yallig'lanish reaksiyasining mavjudligi va ifodalanganligini, mikrofloraning miqdoriy va sifat tarkibini, trixomonadalar va achitqisimon zamburug'lar elementlari kabi patogen agentlarning mavjudligini ko'rish imkonini beradi [1].



1)

2)

3.1-rasm. Gram usulida bo'yalgan surtmaning mikroskopiyasi:

1) normotsenoz; 2) "kalit" hujayralar

Gram usulida bo'yalgan qin surtmasi mikroskopiyada baholanadi (3.1-jadval):

1) qin epiteliysining holati - yuza, oraliq yoki parabazal qavat hujayralari ustunlik qiladi, "kalit" hujayralari mavjud;

2) leykotsitar reaksiya - uning mavjudligi, ifodalanganlik darajasi, fagotsitozning namoyon bo'lishi, uning tugallanganligi;

3) mikroflora tarkibi - morfotiplari va tinktorial xususiyatlari bo'yicha miqdoriy va sifat bahosi.

4) "kalit" hujayralarni aniqlash.

Gram usulida bo'yash usuli mikroorganizmlarni asosiy bo'yoqni ushlab turish qobiliyatiga ko'ra grammusbat, grammanfiy va grammo'zgaruvchanlarga ajratish imkonini beradi. O'z navbatida, bu qobiliyat hujayra devorining tuzilishiga bog'liq: grammusbat mikroorganizmlar bo'yalgandan keyin binafsha rangga, grammanfiylari pushti rangga ega bo'ladi.

3.1-jadval

Qin biotsenozining mikroskopik tavsifi

Me'yorda	BV
1. Laktobakteriyalarning ustunligi	1. Laktobakteriyalarning oz miqdori yoki yo'qligi
2. Grammanfiy flora, mitseliy sporalari va boshqalar yo'qligi	2. Ko'p sonli polimorf grammanfiy, grammusbat tayoqchali va kokkli mikroflora
3. Surtmada leykotsitoz yo'qligi	3. Leykositlar soni o'zgaruvchan
4. Anaeroblar nisbati aeroblar 2:1, 5:1	4. Anaeroblar nisbati aeroblar 100:1, 1000:1
5. Yakka "sof" epiteliy hujayralari	5. "Kalit hujayralar" mavjudligi, surtmada polimikrob ko'rinishi

Gram bo'yicha qin surtmasining xususiyatlari Nugent yoki Hay/Ison mezonlari bo'yicha baholanadi.

Nujent usuli (standart o'n balli tizim) bakteriyalarning uchta morfotipini aniqlashga asoslangan: 1) yirik grammusbat bakteriyalar (laktobakteriyalar), 2) kichik grammanfiy yoki grammvariabel bakteriyalar (*Gardnerella vaginalis* va anaerob bakteriyalar), 3) egilgan grammanfiy yoki grammvariabel bakteriyalar (masalan, *Mobiluncus*) (1-jadval). Ushbu tizim normal laktobakteriyalarning yo'qolishi va *Gardnerella vaginalis* va anaeroblar, shuningdek *Mobiluncus* ustunligida namoyon bo'ladigan bakterial morfotiplarning o'zgarishini

aniqlashga imkon beradi. Birinchi morfotip holati 0 dan 4 ballgacha, ikkinchisi 0 dan 4 ballgacha, uchinchi 0 dan 2 ballgacha baholanadi. So'ngra ballar jamlanadi. Agar barcha uchta morfotip bo'yicha ballar yig'indisi 7-10 oralig'ida o'zgarsa, mikroskopik tekshiruv natijasida bitta "toza" epitelial hujayralar BV mavjudligini tashxislash mumkin.

Hay/Ison usuli bilan BVni tashxislashda mikroflorani tavsiflash uchun 5 ta gradatsiyadan foydalaniladi:

- 1) 0-daraja - bakteriyalarsiz epitelial hujayralar;
- 2) 1-chi - normal vaginal mikroflora (laktobakteriyalar);
- 3) 2-laktobakteriyalar sonining kamayishi, aralash bakterial mikroflora;
- 4) 3-aralash bakterial flora, laktobakteriyalarning kamligi yoki umuman yo'qligi;
- 5) 4- grammusbat kokklar.

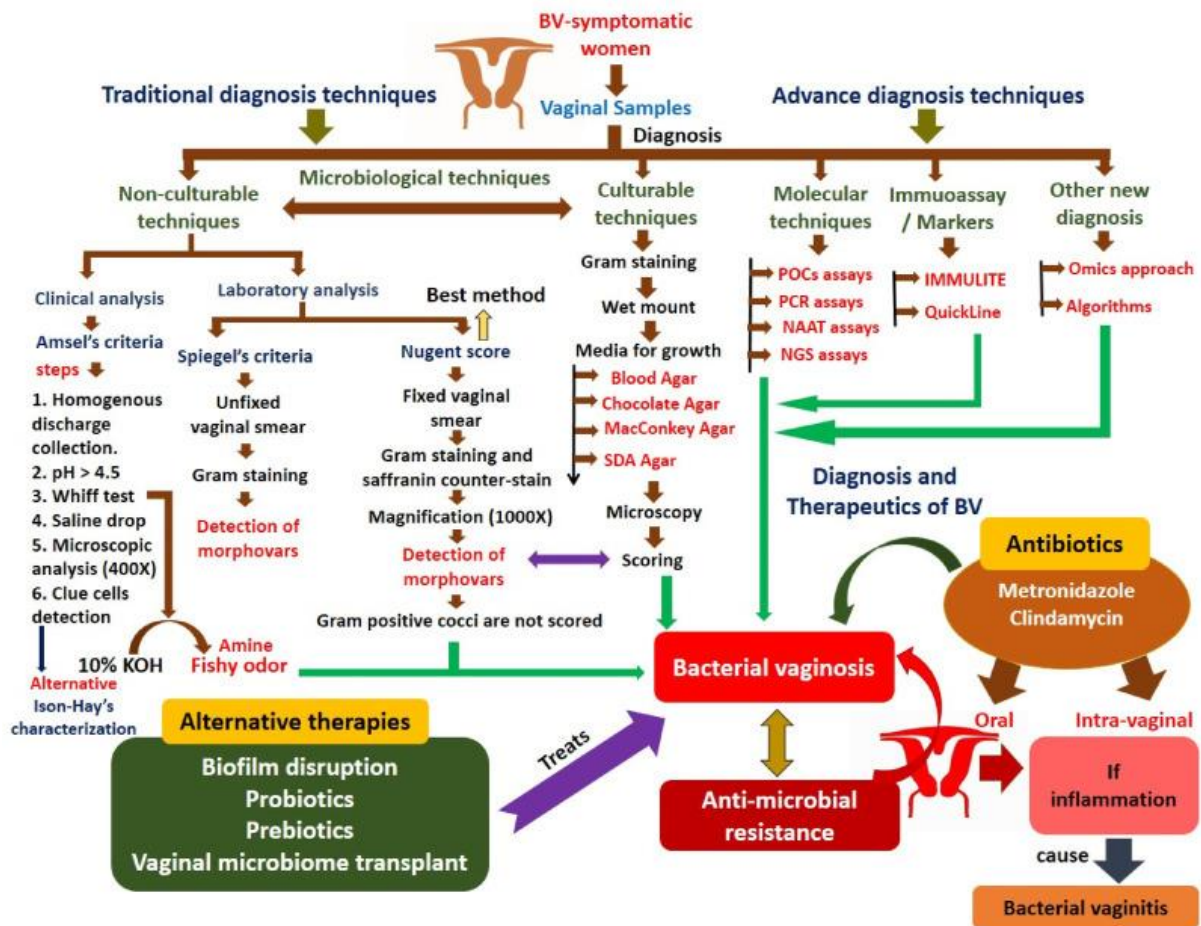
BVsiz ayollarda 0, 1 va 2-darajalar aniqlanadi. Ikkinchi daraja - oraliq, Amsel mezonlarida muvofiqlikka ega emas. Uchinchi daraja Amsel mezonlari bo'yicha BV tashxisiga mos keladi.

3.2-jadval

Nujent usulida qin surtmasining xususiyatlari

Ball	Katta grammusbat-tayyoqchalar (<i>Lactobacillus</i> morfotiplari)	Kichik gramvariabel tayyoqchalar (<i>Gardnerella vaginalis</i> va <i>Bacteroides</i> spp.)	Egilgan grammvariabel tayyoqchalar (<i>Mobiluncus</i> morfotiplari)
0	30 dan ortiq morfotiplar	Morfotiplar yo'q	Morfotiplar yo'q
1	5-30 morfotip	1 morfotip	1-4 morfotip
2	1-4 morfotip	1-4 morfotip	5-30 va undan ortiq morfotiplar

3	1 morfotip	5-30 morfotip	-
4	Morfotiplar yo‘q	30 dan ortiq morfotiplar	-



3.2-rasm. BV diagnostikasi

Jahon sog‘liqni saqlash tashkiloti mezonlariga asoslangan diagnostika quyidagi mezonlardan foydalanishni o‘z ichiga oladi (3.2-rasm):

- 1) faqat laktobakteriyalarning mavjudligi (me‘yor hisoblanadi);
- 2) aralash mikroflora (asosan, laktobakteriyalar) va oz miqdorda kokkobatsillalarning mavjudligi (me‘yor hisoblanadi);
- 3) "kalit" hujayralar, aralash mikroflora (asosan, Gardnerella vaginalis va anaerob bakteriyalar), shuningdek, oz miqdorda laktobakteriyalar (BV, davolanish kerak);

4) "kalit" hujayralar, grammusbat, grammanfiy va grammvariabel kokklar va kokkobatsillalar ko'rinishidagi aralash mikrofloraning mavjudligi, laktobakteriyalarning yo'qligi (BV, davolash zarur).

Hozirgi vaqtda ayollarda urogenital trakt mikrobiotsenozini baholashning samarali usuli real vaqt rejimida polimeraza zanjir reaksiyasi (PZR-RV) hisoblanadi.

PZR-RV "Femoflora" tizimi jinsiy yo'llar mikroflorasining sifat va miqdoriy tarkibini baholash imkonini beradi [51]. Ushbu usul materialni bir marta olishda 25 ta ko'rsatkichni, shu jumladan 23 ta mikroorganizmlar guruhini, material olishni nazorat qilishni va umumiy bakterial massani aniqlash imkonini beradi. U yuqori sezgirlik va o'ziga xoslikka ega bo'lib, BVni talqin qilishda eng katta qiziqish uyg'otadigan qiyin o'stiriladigan mikroorganizmlar - anaerob flora va *Atopobium vaginae* ni aniqlash imkonini beradi.

Femoflor-16 testi real vaqt rejimida multipleks miqdoriy PZRga asoslangan. Ushbu usul bilan qin mikrobiotsenozini o'rganish quyidagilarga imkon beradi: biotopning umumiy mikroblar bilan ifloslanishini aniqlash; qin mikrobiotsenozi ishtirokchilari bo'lgan mikroorganizmlarni aniqlash; qiyin o'stiriladigan obligat-anaerob mikroorganizmlarni aniqlash; shartli patogen flora, normoflora va umumiy bakterial massaning turli guruhlari vakillarining sonini taqqoslash.

Test yordamida quyidagi mikroorganizm turlari/avlodlarining konsentratsiyasi (mutlaq va nisbiy) aniqlanadi: *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Gardnerella vaginalis/Prevotella* *bivia/Porphyromonas*, *Eubacterium*, *Sneathia/Leptotrichia/Fusobacterium*, *Megasphaera/Veillonella/ Dialister*, *Lachnobacterium/Clostridium*, *Corynebacterium/ Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Atopobium vaginae*. Bundan tashqari, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma* va *Candida* mikroorganizmlarining mutlaq konsentratsiyasi baholandi.

Shartli patogen flora tarkibini baholashda nafaqat uning mavjudligi, balki umumiy bakterial massaga nisbatan miqdori ham hisobga olinadi. Shuningdek, laktobakteriyalar soni ham MO'B ga nisbatan aniqlanadi. Test natijalarini talqin qilish ishlab chiqaruvchining algoritmini qo'llagan holda amalga oshiriladi, unga ko'ra quyidagi holatlar aniqlanadi:

- mutlaq normotsenoz - uning tarkibidagi normofloraning (*Lactobacillus* spp.) umumiy bakteriyalar soniga nisbatan ulushi 80% dan ortiq, shartli-patogen mikrofloraning ulushi esa 20% dan kam, *Candida* spp., *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma hominis* miqdori - 104 GE/ml dan kam;

- shartli normotsenoz - normofloraning miqdori 80% dan ortiq. *Candida* spp., *Ureaplasma* spp. yoki *Mycoplasma* spp. 104 GE/ml dan yuqori.

- o'rtacha disbioz - mikrobiotsenoz tarkibidagi normoflora 20-80% dan ortiq, shartli-patogen mikroflora esa 20% dan ortiq (o'rtacha aerob disbioz - mikrobiotsenoz tarkibidagi fakultativ anaeroblar 10% dan ortiq; o'rtacha anaerob disbioz - mikrobiotsenoz tarkibidagi obligat anaeroblarning ulushi 10% dan ortiq; o'rtacha aerob-anaerob disbioz - fakultativ anaeroblarning ham, obligat anaeroblarning ham ulushi 10% dan ortiq);

- ifodalangan disbioz - normoflora ulushining 20% dan kamayishi va shartli-patogen mikroflora ulushining 80% dan ortishi (ifodalangan aerob disbioz - mikrobiotsenoz tarkibida fakultativ anaeroblar ulushi 10% dan ortiq; ifodalangan anaerob disbioz - obligat anaeroblar ulushi 10% dan ortiq; ifodalangan aerob-anaerob disbioz - ham fakultativ anaeroblar, ham obligat anaeroblar ulushi 10% dan ortiq).

Femoflor-16 ro'yxatiga kiritilgan obligat-anaerob mikroorganizmlarning yuqori miqdori bilan birgalikda laktobakteriyalarning past miqdori (OBM dan <10%) BVni 99% sezgirlik va 93% o'ziga xoslik bilan aniqlash imkonini beradi.

4-BOB

QIN AJRALISHI BO‘LGAN AYOLLARDA BAKTERIAL VAGINOZNING KLINIK-ANAMNESTIK, XULQ-ATVOR VA LABORATORIYA PREDIKTORLARI

So‘nggi yillarda mikroorganizmlarni molekulyar darajada aniqlash texnologiyalarining rivojlanishi BV ijtimoiy, epidemiologik, mikrobiologik determinantlar va endogen rivojlanish xavf omillariga ega bo‘lgan ko‘p omilli kasallik ekanligini ko‘rsatdi [117]. Antibiotiklar yoki probiotiklar bilan davolash orqali qin mikrobiotsenozini tartibga solish bo‘yicha sa’y-harakatlar cheklangan vaqt va ishonchsiz muvaffaqiyatni ko‘rsatdi [68]. Shuning uchun, qin mikrobiotsenozi tarkibining buzilishiga hissa qo‘shadigan sabab-oqibat aloqalarini o‘rganish BVning asosiy prediktorlarini ochib berishga xizmat qilishi mumkin, bu BVni boshqarish va oldini olishga individual yondashuvlarni ishlab chiqish uchun muhimdir.

Anketa so‘rovnomasida reproduktiv yoshdagi (18 yoshdan 45 yoshgacha, o‘rtacha yoshi - $31,7 \pm 0,4$ yosh) 1000 nafar ayol ishtirok etdi. 25 ta klinik-anamnestik, ijtimoiy-xulq-atvor xarakteridagi parametrlar va laboratoriya ko‘rsatkichlari o‘rganildi: yosh va ijtimoiy status, alimentar omil va TVI, jinsiy va gigiyenik ko‘nikmalar, menstrual va reproduktiv anamnez, somatik va genital kasalliklar, oxirgi 6 oyda kontratseptiv vositalar va antibakterial terapiyani qo‘llash, oxirgi yil davomida BV bilan kasallanish. Anketa tadqiqotining laboratoriya qismi qin ajralmasining pH qiymatini aniqlash va Gram bo‘yicha qin surtmalarini mikroskopik tekshirishni o‘z ichiga olgan bo‘lib, natijalar keyinchalik anketaga kiritilgan.

Surtmalarni o‘rganishning klinik va laboratoriya natijalariga ko‘ra, o‘rganilayotgan ayollar kontingenti uch guruhga bo‘lingan - BV, nospetsifik vaginit va qin surtmasining normal parametrlari. Birinchi guruhga 337 nafar,

ikkinchi guruhga 382 nafar, uchinchi guruhga 281 nafar ayollar kiritildi. O'rganilgan ayollar kontingenti orasida BV chastotasi 33,7% ni tashkil etdi. BV bilan kasallangan ayollarning yoshi $34,0 \pm 0,4$ yoshni tashkil etdi. Davolash-profilaktika muassasalariga murojaat qilish bo'yicha BVni aniqlashning yoshga bog'liq bahosi berilgan. Ayollarning yosh parametrlari quyidagi vaqt oraliqlarida taqdim etildi: 18-25 yosh, 26-30 yosh, 31-35 yosh, 36-40 yosh va 41-45 yosh. BVni aniqlash imkoniyatlari 31-35 yosh ($\chi^2=32,5$; $p<0,001$; OR=3,90; 95% CI: 2,39-6,38) va 41-45 yosh ($\chi^2=11,7$; $p<0,001$; OR=2,60; 95% CI: 1,48-4,57) toifasida sezilarli darajada oshdi (tabl. 4.1).

4.1-jadval

Bakterial vaginoz bilan bog'liq ijtimoiy omillar tahlili

O‘rganilayotgan omil	Nazorat guruhi (n=281)		BV guruhi (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	<i>p</i>
	abs	%	abs	%			
Yosh							
18-25	101	35,9	38	11,3	0,23 (0,15-0,34)	53,48	<0,001
26-30	74	26,3	58	17,2	0,58 (0,39-0,86)	7,59	0,006
31-35	23	8,2	87	25,8	3,90 (2,39-6,38)	32,55	<0,001
36-40	65	23,1	103	30,6	1,46 (1,02-2,10)	4,27	0,039
41-45	18	6,4	51	15,1	2,60 (1,48-4,57)	11,76	<0,001
Ijtimoiy ahvoli							
Xizmatchi	105	37,4	151	44,8	1,36 (0,98-1,88)	3,50	0,062
Ishchi	46	16,4	100	29,7	2,16 (1,46-3,19)	15,03	<0,001
Uy bekasi	120	42,7	75	22,3	0,38 (0,27-0,54)	29,67	<0,001
O‘quvchi	10	3,5	11	3,2	0,91 (0,38-2,19)	0,04	0,840
Ma’lumoti							
Oliy	50	17,8	50	14,8	0,80 (0,52-1,24)	0,99	0,320

O'rta maxsus	119	42,3	147	43,6	1,05 (0,76-1,45)	0,10	0,751
O'rtacha	112	39,9	140	41,6	1,07 (0,78-1,48)	0,18	0,671
Yashash joyi							
Shahar	148	52,7	165	49,0	0,86 (0,63-1,18)	0,84	0,359
Qishloq	133	47,3	172	51,0	1,16 (0,84-1,59)		

Kasbiy xususiyatlarning BV bilan o'zaro bog'liqligini o'rganish shuni ko'rsatdiki, OR qiymatlari xizmatchi va ishchi ayollar guruhlariga uchun yuqori bo'lgan, ammo statistik ahamiyat faqat ishchilar guruhi uchun xos bo'lgan ($\chi^2=15,0$; $p<0,001$; $OR=2,16$; 95% CI: 1,46-3,19). Taqqoslangan guruhlardagi ayollar ma'lumot darajasi va yashash joyi bo'yicha sezilarli darajada farq qilmadi, bu esa ushbu parametrlarning BV bilan bog'liqligi yo'qligini ko'rsatadi ($p>0,05$).

O'rganilayotgan guruhda TVI ko'rsatkichi $28,39\pm 0,18$ ni tashkil etdi (nazorat guruhida - $24,03\pm 0,18$). Ayollarda TVI koeffitsiyentining oshishi bilan BVning uchrash darajasi ham progressiv ravishda oshdi (3-jadval). BV uchun imkoniyatlar TVI 25-30 bo'lganda 1,98 dan (95% CI: 1,43-2,73) TVI 30-35da esa 10,96gacha 10 baravar oshdi (95% CI: 5,74-20,90) при ИМТ 30-35 ($p<0,001$). TVI ko'rsatkichi va yosh o'rtasida korrelyatsion bog'liqlik aniqlandi ($r=0,36$; $p<0,05$). Chuqurroq tahlil qilish uchun biz TVI 30-35 bo'lgan turli yosh toifalaridagi ayollarning foiz nisbatini hisobladik. TVI 30-35 bo'lgan ayollarning eng yuqori foizi 31-35 va 41-45 yoshda (mos ravishda 27,6% va 36,5%) boshqa yosh guruhlariga nisbatan (36-40 yosh - 21,5%, 26-30 yosh - 10,6% va 18-25 yosh - 3,8%) aniqlandi. TVI ko'rsatkichi va yosh o'rtasidagi ushbu bog'liqlikdan keyinchalik BV qaytalanishi rivojlanishini bashorat qilish modelini tuzishda foydalanishga qaror qildik.

Ma'lumki, ovqatlanish chastotasi va tabiati yo'g'on ichakning motor funksiyasiga ta'sir qiladi, uning surunkali buzilishi ichak disbakteriozi rivojlanishining sharti bo'lishi mumkin, bu qin mikrobiotsenozi tarkibining bir xil emasligida ham aks etishi mumkin. Muvozanatlashtirilgan ovqatlanish va

sut-o'simlik parhezi BV bilan bog'liq emas edi, zararli oshpazlik odatlarining mavjudligi (shirinlik, un, qahva, fast-fud va boshqalarni suiiste'mol qilish) BV bilan sezilarli darajada bog'liq edi ($\chi^2=36,7$; $p<0,001$; OR=3,59; 95% CI: 2,34-5,52). Glikemik yuk va ozuqaviy moddalar zichligi BV bilan sezilarli darajada bog'liq bo'lib, o'simlik asosidagi ovqatlanish modellari BV ehtimolining pasayishi bilan bog'liq edi.

BV bilan og'rigan ayollarning 48,1% da surunkali ichak disfunksiyasi (funksional qabziyat, meteorizm) kuzatildi, bu referent guruhga nisbatan deyarli 5 baravar ko'p. Funksional qabziyat bilan og'rigan ayollarda BV rivojlanish ehtimoli sezilarli darajada yuqori edi ($\chi^2=109,0$; $p<0,001$; OR=9,08; 95% CI: 5,75-14,33). Ushbu omil ovqatlanish xususiyati bilan ijobiy korrelyatsion bog'liqlikka ega bo'ldi ($r=0,52$; $p<0,05$), bu ularning BV rivojlanish xavfiga umumiy ta'sirini ta'kidlaydi.

4.2-jadval

Oziqlanish omillarining bakterial vaginoz bilan bog'liqligini tahlil qilish

O‘rganilay otgan omil	Nazorat guruhi (n=281)		BV guruhi (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	p
	abs	%	abs	%			
Muvozanatlashtirilgan ovqatlanish							
	221	78,7	191	56,7	0,36 (0,25-0,51)	33,29	<0,001
Sut-o‘simlik parhezi							
	27	9,6	37	11,0	1,16 (0,69-1,96)	0,31	0,578
Zararli pazandalik odatlari							
	33	11,7	109	32,3	3,59 (2,34-5,52)	36,74	<0,001
Tana vazni indeksi							
18,5 - 24,9	160	56,9	41	12,2	0,10 (0,07-0,16)	139,97	<0,001

<18,5	2	0,7	2	0,5	0,83 (0,12-5,95)	0,03	0,855
25-30	107	38,1	185	54,9	1,98 (1,43-2,73)	17,39	<0,001
30-35	11	3,9	104	30,9	10,96 (5,74-20,90)	73,46	<0,001
>35	1	0,4	5	1,5	4,22 (0,49-36,31)	2,03	0,155
Ichak disfunktsiyasi							
Ha	26	9,3	162	48,1	9,08 (5,75-14,33)	109,09	<0,001
Yo'q	255	90,7	175	51,9	0,11 (0,07-0,17)		

So'rovda qatnashgan ayollarning aksariyati (65,0%) faol reproduktiv yoshda bo'lib, tabiiyki, asosiy guruhdagi ayollarning 80,1 foizi va nazorat guruhidagi ayollarning 79,7 foizi muntazam jinsiy hayotni ko'rsatgan (1-jadval). Ko'rinib turibdiki, ushbu o'rganilayotgan omil asosiy va taqqoslangan guruhlarda bir xil qiymatlarga ega bo'lib, BV bilan bog'liq emas edi. So'nggi 6 oy ichida bittadan ortiq jinsiy sherigi bo'lsa, BV rivojlanish ehtimoli (OR=3,36) oshgan, ammo statistik ahamiyatga ega bo'lmagan ($p=0,251$), bu ehtimol ushbu omil bo'yicha ayollarning kichik tanlovi bilan bog'liq. Jinsiy munosabatlar gigiyenasi shilliq qavat mikroflorasining jinsiy sheriklar o'rtasidagi migratsiyasiga ta'sir qiladi, deb ishoniladi. Noan'anaviy jinsiy amaliyotlardan foydalanish BV bilan statistik jihatdan sezilarli darajada bog'liq edi ($\chi^2=25,7$; $p<0,001$; OR=11,78; 95% CI: 3,59-38,59). BVning yaqinda qaytalanishi va noan'anaviy jinsiy amaliyotlardan foydalanish o'rtasida korrelyatsion bog'liqlik aniqlandi ($r=0,42$; $p<0,05$).

4.3-jadval

Xulq-atvor omillarining bakterial vagino bilan bog'liqligini tahlil qilish

O'rganilayotgan omil	Nazorat guruhi (n=281)		BV guruhi (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	p
	abs	%	abs	%			

Jinsiy hayot							
Muntazam	224	79,7	270	80,1	1,03 (0,69-1,52)	0,02	0,901
Nomuntazam	46	16,4	52	15,4	0,93 (0,60-1,44)	0,10	0,750
Yo‘q	10	3,6	11	3,3	0,91 (0,38-2,19)	0,04	0,840
>1 ta hamkor	1	0,4	4	1,2	3,36 (0,37-30,27)	1,32	0,251
Noan’anaviy jinsiy amaliyotlardan foydalanish							
Ha	3	1,1	38	11,3	11,78 (3,59-38,59)	25,78	<0,001
Yo‘q	278	98,9	299	88,7	0,08 (0,03-0,28)		

BV bilan kasallangan so‘ralgan ayollarning 85,8% kontratsepsiyaning turli usullaridan foydalangan. Kontratseptiv vositalarni qo‘llash tuzilmasi quyidagicha bo‘ldi: 62,3% ayollar YUMK, 13,1% gormonal kontratseptivlar, 3,6% baryer usullar va 6,8% ayollar kimyoviy kontratsepsiya vositalarini qo‘llagan (1-jadval). BV bilan bog‘liqlik spermitsidlardan foydalangan ayollar guruhlarida qayd etilgan ($\chi^2=10,7$; $p=0,001$; $OR=5,07$; 95% CI: 1,73-14,84) va VMI ($\chi^2=4,6$; $p=0,031$; $OR=1,42$; 95% CI: 1,03-1,96), bunda BIVni taqish muddatining 3-yildan ortiq uzayishi bilan ushbu bog‘liqlik yanada sezilarli darajada ifodalandi ($\chi^2=23,4$; $p<0,001$; $OR=2,74$; 95% CI: 1,81-4,17). Kontratsepsiyaning barer usullari ($r=0,020$), umuman gormonal kontratsepsiya ($r<0,001$), gormonal kontratsepsiya turlari kabi BV bilan bog‘liq emas edi.

Asosiy guruh vakillarida intim gigiyena ko‘nikmalarini baholar ekanmiz, ayollarning 1/3 qismidan ko‘prog‘i (32,3%) intim gigiyenaga kam murojaat qilganligini aniqladik va paradoksal ravishda, ayollarning deyarli to‘rtidan bir qismi (23,1%) kun davomida bir necha marta intim gigiyenaga murojaat qilganligini ko‘rsatdi (3-jadval). BV rivojlanish ehtimoli gigiyenik chora-tadbirlar kam o‘tkazilganda sezilarli darajada oshdi va $OR=6,50$ ni tashkil etdi ($r=0,005$).

4.4-jadval

Bakterial vaginoz bilan kontratsepsiya usullarining bog‘liqligini tahlil qilish

O‘rganilayotgan omil	Nazorat guruhi (n=281)		BV guruhi (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	p
	abs	%	abs	%			
Gormonal kontratseptivlardan foydalanish							
Ha	77	27,4	44	13,1	0,39 (0,26-0,60)	20,02	<0,001
Yo‘q	204	72,6	293	86,9	2,51 (1,66-3,79)		
Gormonal kontratsepsiya turi							
Kombinatsiyalangan oral	47	16,7	20	5,9	0,31 (0,18-0,54)	18,46	<0,001
Sof progestinli	25	8,9	18	5,3	0,57 (0,30-1,08)	2,99	0,084
Inyeksion	5	1,8	6	1,8	1,00 (0,30-3,31)	0,00	0,999
Barer kontratsepsiya vositalaridan foydalanish (prezervativlar)							
Ha	22	7,8	12	3,6	0,43 (0,21-0,89)	5,37	0,020
Yo‘q	259	92,2	325	96,4	2,30 (1,12-4,74)		
Kimyoviy kontratsepsiya vositalarini qo‘llash							
Ha	4	1,4	23	6,8	5,07 (1,73-14,84)	10,70	0,001
Yo‘q	277	98,6	314	93,2	0,19 (0,06-0,57)		
VMQdan foydalanish							
Ha	151	53,7	210	62,3	1,42 (1,03-1,96)	4,64	0,031
Yo‘q	130	46,3	127	37,7	0,70 (0,51-0,97)		
VMQni olib yurish davomiyligi							
≤ 3 yil	114	40,6	111	32,9	0,72 (0,52-1,00)	23,46	<0,001
>3 yil	37	13,1	99	29,4	2,74 (1,81-4,17)		

Qinni yuvishning BV bilan sezilarli bog'liqligi aniqlandi ($\chi^2=34,18$; $p<0,001$; OR=15,02; 95% CI: 4,62-48,81). Taxminan teng miqdordagi ayollar gigiyenik muolajalarda qattiq (xo'jalik) sovun (27,9%) va maxsus dorixona vositalaridan (24,9%) foydalangan. Qattiq sovundan foydalanish juda nomaqbul

edi ($\chi^2=55,7$; $p<0,001$; OR=7,38; 95% CI: 4,10-13,28). Dori vositalarini qo'llash BV bilan bog'liq bo'lmagan ($\chi^2=4,5$; $r=0,032$; OR=0,68; 95% CI: 0,48-0,97). Kundalik gigroskopik/nogigroskopik qistirmalardan foydalanish/foydalanmaslik, gigroskopik bo'lmagan yopishqoq ichki kiyim kiyish BV chastotasiga statistik jihatdan sezilarli ta'sir ko'rsatmasligi aniqlandi ($p>0,05$).

4.5-jadval

Bakterial vaginoz bilan gigiyenik omillar assotsiatsiyasini tahlil qilish

O‘rganilayotgan omil	Nazorat guruhi (n=281)		BV guruhi (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	<i>p</i>
	abs	%	abs	%			
Jinsiy gigiyena							
Har kuni	222	79,0	150	44,5	0,21 (0,15-0,31)	76,09	<0,001
Kuniga ≥ 3 marta	25	8,9	78	23,1	3,08 (1,90-5,00)	22,40	<0,001
Bir kundan keyin	32	11,4	94	27,9	3,01 (1,94-4,67)	25,72	<0,001
Haftasiga ≤ 2 marta	2	0,7	15	4,5	6,50 (1,47-28,67)	8,01	0,005
Qinni purkash							
Ha	3	1,1	47	13,9	15,02 (4,62-48,81)	34,18	<0,001
Yo‘q	278	98,9	290	86,1	0,07 (0,02-0,22)		
Jinsiy gigiyena vositalari							
Hech qanday	175	62,3	159	47,2	0,54 (0,39-0,75)	14,06	<0,001
Dorixona	92	32,7	84	24,9	0,68 (0,48-0,97)	4,59	0,032
Uy sovuni	14	5,0	94	27,9	7,38 (4,10-13,28)	55,77	<0,001
Kundalik tagliklardan foydalanish							
Ishlatmayapti	150	53,3	195	57,9	1,20 (0,87-1,65)	1,25	0,264

Gigiyenik	121	43,1	124	36,8	0,77 (0,56-1,06)	2,51	0,113
Gigroskopik bo'lmagan	10	3,6	18	5,3	1,53 (0,69-3,37)	1,13	0,289
Gigroskopik bo'lmagan tor ichki kiyim kiyish							
Ha	103	36,7	140	41,5	1,23 (0,89-1,70)	1,54	0,215
Yo'q	178	63,3	197	58,5	0,81 (0,59-1,13)		

BV bilan og'rikan ayollarning reproduktiv xususiyatlarini o'rganish shuni ko'rsatdiki, sun'iy abortlar ($0,33 \pm 0,03$) va erta muddatlarda o'z-o'zidan homila tushishi ($0,41 \pm 0,03$) soni nazorat ma'lumotlaridan yuqori bo'lgan (mos ravishda $0,14 \pm 0,03$ va $0,11 \pm 0,02$). Erta reproduktiv yo'qotishlarning BV bilan bog'liqligini baholash uning BV bilan sezilarli bog'liqligini aniqladi ($\chi^2=5,6$; $p=0,017$; OR=2,03; 95% CI: 1,12-3,68) (3-jadval). BVning ko'pincha homiladorlik, tug'ruq va tug'ruqdan keyingi davrning salbiy natijalari bilan birga kelishi bizni ushbu bog'liqlikning ifodalanishini o'rganishga undadi. Biz BV bilan eng ko'p bog'liq bo'lgan omillarni o'rgandik. Shunday qilib, qog'onoq suvining muddatidan oldin ketishi ($\chi^2=12,5$; $p<0,001$; OR=2,87; 95% CI: 1,57-5,26) va muddatidan oldingi tug'ruqlar ($\chi^2=4,3$; $p=0,038$; OR=2,01; 95% CI: 1,03-3,94) BV bilan assotsiatsiyalangan. Bizning fikrimizcha, aynan qin mikrobiotasi homiladorlikni ko'tara olish fonini belgilaydi, uning buzilishi erta muddatlarda homiladorlikni ko'tara olmaslik mexanizmini amalga oshirish uchun zamin bo'lishi mumkin. Tug'ruqdan keyingi yiringli-septik asoratlari o'zaro bog'liq bo'lmadi ($r=0,114$). BVning tug'ruqdan keyingi jinsiy yo'llar deformatsiyasi/jinsiy a'zolar prolapsi bilan statistik ahamiyatli bog'liqligi aniqlandi ($\chi^2=17,3$; $p<0,001$; OR=4,07; 95% CI: 2,01-8,25).

4.6-jadval

Bakterial vaginoz bilan homiladorlik va tug'ruq asoratlari assotsiatsiyasini tahlil qilish

O'rganilayot	Nazorat	BV guruhi	OR (95% CI)	χ^2	p
--------------	---------	-----------	-------------	----------	-----

gan omil	guruhi (n=281)		(n=337)				
	abs	%	abs	%			
Erta reproduktiv yo‘qotishlarning tug‘ruqqa nisbatan ustunligi							
Ha	17	6,1	39	11,6	2,03 (1,12-3,68)	5,67	0,017
Yo‘q	264	93,9	298	88,4	0,49 (0,27-0,89)		
Qog‘onoq suvining muddatidan oldin ketishi							
Ha	15	5,3	47	13,9	2,87 (1,57-5,26)	12,58	<0,001
Yo‘q	266	94,7	290	86,1	0,35 (0,19-0,64)		
Muddatidan oldin tug‘ruq							
Ha	13	4,6	30	8,9	2,01 (1,03-3,94)	4,33	0,038
Yo‘q	268	95,4	307	91,1	0,50 (0,25-0,97)		
Tug‘ruqdan keyingi yiringli-septik kasalliklar							
Ha	11	3,9	23	6,8	1,80 (0,86-3,76)	2,50	0,114
Yo‘q	270	96,1	314	93,2	0,56 (0,27-1,16)		
Jinsiy yo‘llarning anatomik deformatsiyasi							
Ha	10	3,6	44	13,1	4,07 (2,01-8,25)	17,33	<0,001
Yo‘q	271	96,4	293	86,9	0,25 (0,12-0,50)		

Ma'lumki, hayz funksiyasi ayollar reproduktiv sohasidagi gormonal o'zgarishlar xarakterini aks ettiradi. Giperpolimenoreya yoki oligomenoreya ko'rinishidagi hayz ko'rish reaksiyasi birinchi holatda giperestrogen, ikkinchisida gipoestrogen holat bilan bog'liq bo'lib, ikkala holat ham tuxumdonlar disfunktsiyasi va tuxumdon gormonlari nisbatining buzilishi natijasidir. Hayz ko'rish funksiyasining buzilishi BV bilan og'rigan ayollarning 23,1% uchun xos bo'lib, BVning ushbu omil bilan bog'liqligi statistik qiymatlarga yetdi ($\chi^2=9,3$; $p=0,002$; $OR=1,93$; 95% CI: 1,26-2,95) (4.7-jadval).

4.7-jadval

**Klinik va anamnestik omillarning bakterial vaginoz bilan
bog'liqligini tahlil qilish**

O'rganilayotgan omil	Nazorat guruhi (n=281)		BV guruhi (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	p
	abs	%	abs	%			
Hayz funksiyasining buzilishi							
Ha	38	13,5	78	23,1	1,93 (1,26-2,95)	9,31	0,002
Yo'q	243	86,5	259	76,9	0,52 (0,34-0,79)		
Anamnezda siydik yo'llari infeksiyalari							
Ha	24	8,5	43	12,8	1,57 (0,92-2,65)	2,82	0,093
Yo'q	257	91,5	294	87,2	0,64 (0,38-1,08)		
Anamnezda jinsiy yo'l orqali yuqadigan infeksiyalar							
Ha	12	4,3	66	19,6	5,46 (2,89-10,33)	32,59	<0,001
Yo'q	269	95,7	271	80,4	0,18 (0,10-0,35)		
Anamnezda reproduktiv a'zolarining yallig'lanish kasalliklari							
Ha	56	19,9	82	24,3	1,12 (0,96-1,28)	1,71	0,191
Yo'q	225	80,1	255	75,7	0,89 (0,73-1,06)		
Anamnezda genitaliyning yallig'lanish kasalliklari							
Ha	41	14,6	95	28,2	2,30 (1,53-3,45)	16,51	<0,001
Yo'q	240	85,4	242	71,8	0,44 (0,29-0,65)		
Oxirgi 6 oyda antibiotik terapiyasi							
Tizimli	24	8,5	39	11,6	1,40 (0,82-2,39)	1,54	0,215
Probiotikli mahalliy	7	2,5	12	3,5	1,45 (0,56-3,72)	0,59	0,443
Probiotiksiz mahalliy	18	6,4	38	11,3	1,86 (1,03-3,33)	4,41	0,036
Yo'q	232	82,6	248	73,6	0,59 (0,40-0,87)	7,11	0,008

Oxirgi yil davomida BV							
<6 oy oldin	2	0,7	13	3,9	5,60 (1,25-25,02)	6,40	0,011
>6 oy oldin	29	10,3	52	15,4	1,59 (0,98-2,57)	3,51	0,061
Yo‘q	250	89,0	272	80,7	0,52 (0,33-0,82)	7,96	0,005

Ayollar bilan so‘rovnoma o‘tkazishda biz yondosh/kechirilgan somatik va genital kasalliklarni o‘rgandik. Siydik-tanosil a‘zolarining anatomik yaqinligi tufayli siydik yo‘llari infeksiyalariga alohida e‘tibor qaratildi, ammo BV bilan bog‘liqligi tasdiqlanmadi ($p=0,093$). BV bilan og‘rikan ayollarda reproduktiv a‘zolarining yuqumli va yallig‘lanish kasalliklarining yuqori chastotasiga qaramay, referent toifaga nisbatan faqat ikkita toifada statistik jihatdan muhim bog‘liqlik aniqlandi: o‘tmishda o‘tkazilgan JAOYUI ($\chi^2=32,6$; $p<0,001$; OR=5,46; 95% CI: 2,89-10,33) va BV bilan genital yallig‘lanish kasalliklari ($\chi^2=16,5$; $p<0,001$; OR=2,30; 95% CI: 1,53-3,45).

Reproduktiv salomatlik va qin mikrobiotsenozi buzilishlarining yuzaga kelishiga ta’sir qiluvchi salbiy omillar orasida jinsiy a‘zolarining yallig‘lanish kasalliklari yuzaga kelganda o‘z-o‘zini davolash va mutaxassisga o‘z vaqtida murojaat qilmaslikni ajratib ko‘rsatish mumkin. Ma’lumki, antibiotiklardan foydalanish tananing ko‘plab ekologik sohalarida eubiozni buzadi va bir qator tadqiqotlar qin mikrobiotasidagi buzilishlar odatda uzoq davom etmasligini aniqlagan bo‘lsa-da [86], bizning natijalarimiz 6 oydan kamroq vaqt oldin BV epizodida, ayniqsa probiotiklarsiz antibakterial terapiya o‘tkazilganda, BV xavfining oshishini ko‘rsatdi. BVda probiotiklarsiz antibakterial preparatlarni mahalliy qo‘llash toifasi statistik ahamiyatga ega bo‘ldi ($\chi^2=4,4$; $p=0,036$; OR=1,86; 95% CI: 1,03-3,33). "Yaqinda" o‘tkazilgan antibiotikoterapiya va BV epizodi o‘rtasida korrelyatsion bog‘liqlik aniqlandi ($r=0,41$; $p<0,05$). Yil davomida BVning so‘nggi epizodining joriy holatga ta’sirini o‘rganish statistik jihatdan ahamiyatli bog‘liqlikni aniqladi ($\chi^2=6,4$; $p=0,011$; OR=5,60; 95% CI: 1,25-25,02), agar oldingi epizod 6 oydan kam vaqt oldin bo‘lgan bo‘lsa.

Ma'lumki, BVning dastlabki laboratoriya diagnostikasi R. Amsel mezonlarini aniqlash va Gram usulida bo'yalgan qin surtmalarini mikroskopik tekshirishga asoslangan. Qin tarkibidagi rN ning o'rtacha qiymati asosiy guruhda $6,11 \pm 0,02$ va nazorat guruhida $4,36 \pm 0,02$ ni tashkil etdi. BVning eng kuchli laboratoriya prediktori Gram usulida bo'yalgan preparatda "kalit hujayralar"ning mavjudligi edi ($\chi^2=498,4$; $r<0,001$; OR=548,2; 95% CI: 222,36-1351,69) (4.8-jadval). Mikroorganizmlarning dominant morfotiplari sifatida gramvariabel tayoqchalarning aniqlanishi ($\chi^2=265,0$; $r<0,001$; OR=28,33; 95% CI: 17,76-45,21) grammusbat to'g'ri tayoqchalar (laktobakteriya morfotiplari) soni kam yoki yo'q ($\chi^2=211,1$; $r<0,001$; OR = 15,13; 95% CI: 10,16-22,51) BV bilan sezilarli darajada bog'liq edi.

4.8-jadval

Laboratoriya ko'rsatkichlarining bakterial vaginoz bilan bog'liqligini tahlil qilish

O‘rganil ayotgan omil	Nazorat guruhi (n=281)		BV guruhi (n=337)		OR (95% CI)	χ^2	<i>p</i>
	abs	%	abs	%			
Leykotsitlarning vaginal epiteliy hujayralariga nisbati <1:1							
Yo‘q	223	79,4	303	89,9	2,32 (1,47-3,66)	13,46	<0,001
Ha	58	20,6	34	10,1	0,43 (0,27-0,68)		
Laktobakteriyalar ustunligi							
Yo‘q	76	27,0	286	84,9	15,13 (10,16-22,51)	211,12	<0,001
Ha	205	73,0	51	15,1	0,07 (0,04-0,10)		
Mikroorganizmlarning laktobatsillyar bo‘lmagan turlarining ustunligi							
Yo‘q	210	74,7	55	16,3	0,07 (0,04-0,10)	213,46	<0,001
Tayoqchalar	27	9,6	253	75,1	28,33 (17,76-45,21)	265,02	<0,001

Kokklar	44	15,7	29	8,6	0,51 (0,31-0,83)	7,32	0,007
"Kalit hujayralar" mavjudligi							
Yo'q	275	97,9	26	7,7	0,002 (0,001-0,004)	498,45	<0,001
Ha	6	2,1	311	92,3	548,24 (222,36-1351,69)		

Shunday qilib, biz tomondan o'tkazilgan qindan ajralma kelgan ayollar so'rovnomasi ma'lumotlarining klinik-statistik tahlili shuni ko'rsatdiki, ushbu toifadagi ayollar orasida BVning tarqalishi 33,7% ni tashkil etdi. Ushbu ko'rsatkich qindan ajralma keladigan ayollar populyatsiyasida adabiyotlarda tavsiflangan BV chastotasi (27-37%) oralig'ida joylashgan [54].

Klinik-anamnestik va xulq-atvor omillarini tahlil qilishda BV tarqalishida ayollar toifalari o'rtasida bir qator sezilarli farqlar aniqlandi, ammo bu farqlar statistik ahamiyatga ega bo'lmadi, bu o'rganilayotgan omillarning BV bilan sezilarli bog'liqligi yo'qligi bilan ham, bizning tadqiqotimizda hisobga olinmagan omillarning ta'siri bilan ham bog'liq bo'lishi mumkin.

Gormonlar darajasi bilan uzviy bog'liq bo'lgan yosh qin mikrobiotasini belgilovchi asosiy omil hisoblanadi [70]. Ayniqsa, 31-35 va 41-45 yosh guruhidagi ayollar orasida BVning uchrash chastotasi yuqoriligi alohida e'tiborga loyiqdir. Kasallik tarqalishining bunday yosh dinamikasini 31-35 yosh toifasidagi, aksariyat hollarda reproduktiv rejalarini bajargan ayollar kontratsepsiyaning turli xillaridan tez-tez va faol foydalanishi, hayz sikli davomida doimiy gormonal o'zgarishlarga moyilligi va faol ijtimoiy hayot kechirishi bilan izohlash mumkin. 41-45 yosh toifasi uchun ekstragenital va genital kasalliklarning tez-tez qo'shilishi bilan yoshga bog'liq gormonal islohotlarning boshlanishi xos bo'lib, bu BV bilan kasallanish chastotasiga ta'sir qilishi mumkin.

Turmush tarzidagi keskin o'zgarishlar sanoat inqilobidan keyin sodir bo'ldi, ular orasida mehnat va dam olishning muvozanatsiz rejimi, kam harakatli turmush tarzi, an'anaviy parhezdan tez tayyorlanadigan, yuqori darajada ishlov berilgan taomlarga o'tish. BVning yuqori darajasi ishchi sinf ayollari orasida

aniqlandi, bunga biz tadbirkor ayollar, savdo va fermerlik bilan shug'ullanuvchi ayollarni ham kiritdik. Faol ijtimoiy hayot, ba'zan noqulay mehnat sharoitlari bilan surunkali ruhiy-ijtimoiy stressning shakllanishiga, mehnat va dam olish tartibining buzilishiga hissa qo'shadi, bu esa oxir-oqibat organizmga, bizning fikrimizcha, shilliq qavatlar mikrobiotasiga ham salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin, bu esa boshqa tadqiqotchilarning natijalariga mos keladi [62].

Bir nechta tadqiqotlarda ortiqcha vazn va semizlik bo'lgan reproduktiv yoshdagi ayollarda qin mikrobiotasi normal tana vaznli ayollardan UPMning alfa xilma-xilligi oshishi va *Lactobacillus* ustunligining pasayishi bilan farq qilishi ko'rsatilgan [60] va Nyujent shkalasi bo'yicha yuqori ko'rsatkichlarga ega [72]. Bizning tadqiqotimiz shuni ko'rsatdiki, BV xavfi nafaqat TVI oshishi bilan ortdi, balki TVI ko'rsatkichi ham BV bilan og'rigan ayollarning yoshi bilan ijobiy korrelyatsion bog'liqlikka ega bo'ldi. Chuqurroq tahlil qilish uchun biz TVI 30-35 bo'lgan turli yosh toifalaridagi ayollarning foiz nisbatini hisobladik. TVI 30-35 bo'lgan ayollarning eng yuqori foizi 31-35 va 41-45 yosh toifalarida (mos ravishda 33,6% va 26,0%) boshqa yosh guruhlariga nisbatan (36-40 yosh - 13,5%, ≥ 46 yosh - 12,5%, 26-30 yosh - 10,6% va 18-25 yosh - 3,8%) aniqlandi.

Ma'lumki, ovqatlanish rejimi va xarakteri mikroflora tarkibi va ichak funksiyasi bilan bog'liq, ammo uning qin mikroflorasiga ta'siri to'g'risida dalillar kam. Biz BVning ovqatlanish xususiyatlari bilan bog'liqligini aniqladik, uning statistik ahamiyati "nosog'lom ovqatlanish" toifasidagi ayollar uchun juda yuqori edi ($\chi^2=45,892$, $p<0,001$). Glikemik yuklama ham, ozuqa moddalarining zichligi ham BV bilan sezilarli darajada bog'liq edi. Vaholanki, o'simlik asosidagi oziqlanish modellari BV ehtimoli kamayishi bilan bog'liq bo'lgan.

Bir qator tadqiqotlar yuqori uglevodli parhezning bakteriya kolonizatsiyasiga xo'jayin reaksiyasiga, oksidlovchi stressning kuchayishiga va immunologik javobning pasayishiga ta'siri tufayli yuqori glikemik yuklama va BVning rivojlanishi o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatdi [121, 140]. Ba'zi

mualliflarning fikriga ko'ra, homiladorlikdan oldin uglevodlar va shakarlarning yuqori iste'moli qin salomatligi uchun himoya omili hisoblanadi, laktobakteriyalar ustunlik qiladigan qin mikrobiotasi esa homiladorlikdan oldin hayvon oqsilining yuqori iste'moli bilan salbiy bog'liq [132].

So'nggi yillardagi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, sog'liqning maqbul holatini ta'minlash uchun muhim hisoblangan va ovqatlanish bilan bog'liq yuqumli bo'lmagan kasalliklar xavfi gradiyentlarini aks ettiruvchi ovqatlanish bo'yicha tavsiyalarga rioya qilish reproduktiv va oshqozon-ichak trakti shilliq qavatlarining disbiotik buzilishlarining oldini olishning aniq samarali strategiyalarini ishlab chiqish uchun yanada foydali vosita bo'lishi mumkin.

Oziq tolalari kam bo'lgan parhezlar ichak epiteliysi va immunitet hujayralariga, ichak gomeostaziga yoki aniqrog'i, ichak mikrobiotasiga salbiy ta'sir ko'rsatadi. Shunday qilib, sabzavot va mevalar ichak salomatligi uchun foydali bo'lgan hazm bo'lmaydigan oligosaxaridlar, prebiotiklar va funksional uglevodlarning tabiiy manbalaridir [102]. Funksional oziq-ovqat mahsulotlari, probiotiklar va prebiotiklar qinning yuqumli kasalliklarini davolashda foydali ekanligi ko'rsatilgan [132]. Bundan tashqari, bir qator tadqiqotchilarning ishlarida umumiy kletchatka iste'moli va BV xavfini kamaytirish o'rtasidagi bog'liqlik aniqlangan [136], chunki oziq-ovqat tolalari BV bilan bog'liq *Gardnerella vaginalis* bakteriyalariga ta'sir qilmasdan *Lactobacillus* o'sishiga yordam beradi.

Ichakning bakterial kolonizatsiyasi qin mikrobiotsenozi puli sifatida ta'sir qilishi mumkin [29], shuning uchun surunkali ichak disfunksiyasida ichakdan yaqin atrofdagi shilliq qavatlarga mikroblar translokatsiyasi jarayonlari kuchayadi va disbiotik buzilishlar rivojlanadi, bu bizning tadqiqotlarimiz natijalari bilan tasdiqlanadi. BV bilan og'rigan ayollarning yarmiga yaqini surunkali ichak disfunksiyasi belgilarini qayd etdilar, ularning statistik jihatdan yuqori ahamiyati ushbu omilni bashorat qiluvchi omil sifatida aniqlashga imkon berdi.

Insonning jinsiy xulq-atvori va BV o'rtasidagi bog'liqlikni topishga harakat qilingan so'nggi yillarda nashr etilgan ishlar soni ortib bormoqda va xilma-xil. Vaginal jinsiy aloqalar soniga kelsak, yuqori chastota BV rivojlanishining yuqori xavfi bilan bog'liqligi aniqlandi [149], ammo bizning ishimizda bu ma'lumotlar o'z tasdig'ini topmadi. Bir nechta, yangi yoki ko'p sonli erkak sheriklar mavjudligi sababli BV bilan to'g'ridan-to'g'ri aloqa mavjud [100]. Bizning ishimizda, shuningdek, biz BVning jinsiy sheriklar soni bilan bog'liqligini topmadik, bu ushbu omil bo'yicha bemorlar tanlovining kamligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Aksincha, noan'anaviy jinsiy amaliyotlarni qo'llash kabi jinsiy aloqalar gigiyenasining buzilishi BV bilan bog'liq bo'lgan va bu bog'liqlik sezilarli kuchga ega bo'lgan ($\chi^2=43,394$, $p<0,001$). Ammo shunga qaramay, shaxsiy odatlar va jinsiy amaliyot ta'sir ko'rsatishi yoki hatto muhim o'tmishdosh bo'lishi mumkin bo'lsa-da, BVning paydo bo'lishiga qo'shimcha omillar ham hissa qo'shadi, deb taxmin qilamiz.

Gormonal kontratseptivlar va prezervativlarni qo'llaydigan ayollarda BVning uchrashi past bo'lgan, bu esa BIV/spermitsidlarni qo'llaydigan ayollar guruhlari haqida gapirib bo'lmaydi. BV bilan bog'liqlikning eng yuqori statistik ahamiyati spermitsid omili ($\chi^2=15,459$, $p<0,001$) va 3-yildan ortiq vaqt davomida BIVni olib yurish ($\chi^2=23,458$, $p<0,001$) bo'yicha aniqlandi. Zamonaviy ma'lumotlarga ko'ra, turli xil kontratsepsiya vositalaridan foydalanganda qin mikrobiotasi sezilarli o'zgarishlarga uchraydi [10, 124], bu kontratsepsiyali ayollarda BV xavfi bo'yicha biz olgan ma'lumotlarga mos keladi.

Kengroq ma'noda intim gigiyena determinantlarni, ya'ni vaginal infeksiyalarga ta'sir qilishi mumkin bo'lgan sabablarni o'z ichiga oladi [133]. Jinsiy a'zolar infeksiyalarining oldini olishda intim gigiyena va ichki kiyimlarni tanlash muhim ahamiyatga ega [82]. Gigiyenik ko'nikmalarning yetishmasligi yoki qin sanatsiyasiga haddan tashqari berilib ketish ko'pincha BV rivojlanishining boshlang'ich mexanizmi bo'lib xizmat qiladi. Ushbu fakt

bizning tahlilimizda o'z tasdig'ini topdi, chunki kamdan kam va noto'g'ri o'tkazilgan intim muolaja ham, normal mikroflorani yaxshilab yuvish ham BV bilan bog'liq edi. Shubhasiz, jinsiy gigiyena uchun mo'ljallanmagan vositalar jinsiy gigiyena muolajasidan ko'ra ko'proq qin mikroflorasini buzadi. Mahalliy gigiyenik muolajalar uchun qattiq sovundan foydalanish bilan BV o'rtasidagi bog'liqlik statistik jihatdan ahamiyatli edi ($\chi^2=55,772$, $p<0,001$).

Qinni purkash qin mikroflorasiga juda salbiy ta'sir ko'rsatadi, chunki qin muhitining pH va biokimyoviy tarkibidagi qisqa muddatli, ammo davriy o'zgarishlar qinning ekologik komponentiga bosim o'tkazadi va uning muvozanatini buzadi. Ushbu manipulyatsiyani qo'llash chastotasi 40 yoshdan katta (39,4%) va 31-35 yosh (36,2%) yosh toifasidagi ayollarda qolgan yosh guruhlariga nisbatan yuqori bo'lgan (26-30 yosh guruhida - 19,1% va 18-25 yosh guruhida - 5,3%), buni ushbu yosh oralig'ida shakllangan xulq-atvor va gigiyenik ko'nikmalarning o'ziga xos xususiyatlari bilan izohlash mumkin. Sprintlash va BV o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatgan ko'plab ko'ndalang tadqiqotlar o'tkazilgan [98, 133]. Ushbu assotsiatsiyaning potentsiali in vitro tadqiqot natijalari bilan ham tasdiqlanadi, unda sprinsev uchun mahsulotlar (sirka, yod va oziq-ovqat sodasi asosidagi) epiteliy hujayralarining o'limini keltirib chiqarganligi va E.coli va normal mikrofloraning o'sishini bostirganligi haqida xabar berilgan [98].

Anamnezdagi akusherlik asoratlaridan faqatgina erta reproduktiv yo'qotishlar va amniotik suyuqlikning erta ketishi BV bilan bog'liq bo'lgan. Bizning fikrimizcha, aynan qin mikrobiotasi homiladorlikni ko'tara olish fonini belgilaydi, uning buzilishi erta muddatlarda homiladorlikni ko'tara olmaslik mexanizmini amalga oshirish uchun zamin bo'lishi mumkin. Shuning uchun homiladorlikning erta muddatlarida qin mikrobiotsenozi buzilishlarini tuzatish va oldini olish masalalari homiladorlikni muvaffaqiyatli tezkor yakunlash nuqtayi nazaridan katta ahamiyatga ega. BVning muddatdan oldingi tug'ruq va tug'ruqdan keyingi yiringli-septik asoratlar bilan bog'liqligi biz tomonimizdan

tasdiqlanmadi, chunki ushbu patologiyalarning rivojlanishida infeksiyon omildan tashqari boshqa qo'shimcha mexanizmlar ham ishtirok etishi mumkin.

Qin mikrobiotasi odam papilloma virusi (OPV), Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis va Mycoplasma genitalium keltirib chiqaradigan infeksiyalarga moyillikni modulyatsiya qilishi mumkinligi haqida tobora ko'proq dalillar mavjud [33, 53, 142]. Ammo faqat bir nechta tadqiqotlarda BVning o'tmishda o'tkazilgan JAYBYUI bilan bog'liqligi o'rganilgan va bu bog'liqlikning yo'qligi aniqlangan [53]. Bizning ma'lumotlarimizga ko'ra, asosiy guruhdagi deyarli har beshinchi ayol anamnezida JAYBYUI borligini ko'rsatgan, bu referent toifadagi ayollarga qaraganda ancha ko'p. Biz o'tkazilgan JAOYUI BV bilan bog'liqligini aniqladik va bu bog'liqlik yetarlicha potensialga ega bo'ldi ($\chi^2=32,585$, $p<0,001$).

Tahlil qilingan klinik-anamnestik omillardan hayz siklining buzilishi va anamnezda qinning nospetsifik yallig'lanish kasalliklari BV bilan statistik jihatdan ahamiyatli bog'liqlikka ega bo'ldi ($\chi^2=9,305$, $r=0,002$ va $\chi^2=16,511$, $p<0,001$ mos ravishda). Qayd etilgan farqlarga qaramay, qolgan klinik-anamnestik omillar bo'yicha BV bilan bog'liqlik statistik ahamiyatga ega bo'lmadi.

Biz tomonimizdan o'tkazilgan klinik-statistik tahlil asosida yetarli darajada informativlikka ega bo'lgan omillar asosida tuzilgan ayollarda BV prediktorlarining ahamiyatlilik shkalasi ishlab chiqildi (3-jadval). Tanlov shartlari $\chi^2>3,86$, $OR>2,5$ bo'yicha ko'rsatkichning ishonchli ahamiyati, $CI\ 95\%>1,01$ va $p<0,05$ ning quyi chegarasi bo'lib, ular asosida 18 ta omil tanlandi. Tanlangan omil qiymatlarga qarab tartiblandi: $OR\ 2,5$ dan $5,0$ gacha bo'lgan oraliqda - 1 ballga teng bo'ldi, $OR\ 5,01$ dan $10,0$ gacha bo'lgan oraliqda - 2 ball, $OR\ 10,01$ dan $15,01$ gacha bo'lgan oraliqda - 3 ball, $OR>15,0$ - 4 ball, maksimal yig'indi 31 ballga yetishi mumkin.

4.9-jadval

Bakterial vaginoz prediktorlarining ahamiyatlilik shkalasi

BV bashoratchisi	OR	95% CI	95% CI	Ball
Yosh (yosh) 31-35	3,90	2,39	6,38	1
41-45 yosh	2,60	1,09	6,21	1
Tana vazni indeksi 30-35	10,96	5,74	20,90	3
Pazandalikdagi zararli odatlar	3,59	2,34	5,52	1
Ichak disfunksiyasi	9,08	5,75	14,33	2
kun ora intim gigiyena	3,01	1,94	4,67	1
Haftada ≤ 2 marta intim gigiyena	6,50	1,47	28,67	2
Jinsiy gigiyena vositalari. Qattiq sovun	7,38	4,10	13,28	2
Qinni purkash	15,02	4,62	48,81	4
Noan'anaviy jinsiy amaliyotlardan foydalanish	11,78	3,59	38,59	3
Spermitsidlarni qo'llash	5,07	1,73	14,84	2
VMQni taqib yurish davomiyligi > 3 yil	2,74	1,81	4,17	1
Jinsiy yo'llarning tug'ruqdan keyingi deformatsiyasi	4,07	2,01	8,25	1
anamnezda jinsiy yo'l bilan yuqadigan infeksiyalar	5,46	2,89	10,33	2
BV 6 oydan kamroq vaqt oldin	5,60	1,25	25,02	2
Laktobakteriyalar ustunligining yo'qligi	15,13	10,16	22,51	4
Mikroorganizmlarning laktobatsillyar bo'lmagan turlari (tayoqchalar) ning ustunligi	28,33	17,76	45,21	4
"Kalit hujayralar" mavjudligi	57,20	23,99	136,37	4
Maksimal ball miqdori:				40

Shkaladan foydalanish uchun shkalada keltirilgan 18 ta omilning har biri baholanadi, prognostik koeffitsiyent chiqariladi, bemorlarni olib borish bo'yicha xulosa va tavsiyalar shakllantiriladi. 0-5 ball BV rivojlanishining juda past

xavfini, 6-10 ball - BV rivojlanishining past xavfini, 11-20 ball - BV rivojlanishining o'rtacha xavfini ko'rsatadi. Individual baholashda 20 balldan yuqori bo'lsa, BV rivojlanish xavfi yuqori ekanligini ko'rsatadi. Ushbu ball shkalasi BV rivojlanish xavfini dastlabki, laboratoriyadan oldingi baholash uchun ishlatilishi mumkin.

Qindan ajralma kelishiga shikoyat qilgan reproduktiv yoshdagi ayollar bilan o'tkazilgan so'rovnoma natijalarini umumlashtirib, quyidagi xulosalarni chiqarish mumkin:

BV qindan patologik ajralmalar kelayotgan ayollarning 1/3 qismidan ko'prog'ida aniqlanadi. O'tkazilgan statistik tahlil BV bilan bog'liq eng muhim omillar ayolning yoshi, yuqori TVI, "nosog'lom" ovqatlanish bilan bog'liq surunkali ichak disfunktsiyasining mavjudligi, jinsiy va intim gigiyenaga e'tiborsizlik va jinsiy a'zolari noto'g'ri davolash deb hisoblashga imkon beradi. BVning erta reproduktiv yo'qotishlar, qog'onoq suvining erta ketishi va erta tug'ruq bilan aniqlangan bog'liqligi homiladorlikning muvaffaqiyatli yakunlanishida qin mikrobiotsenozi holatining muhimligini ko'rsatadi.

BV rivojlanishining xavf omillari bir qator tadqiqotlarda o'rganilgan bo'lsa-da, kasallanishning bo'ylama modellari aniqlanmagan. Fikrimizcha, takroriy o'lchovlar bilan ma'lumotlarni tahlil qilish BV rivojlanishining turli xil bo'ylama modellarini aniqlash uchun ishlatilishi mumkin. Kasallikning kechishi va oqibatini bashorat qilish masalalari kasallikning klinik kechishi, makroorganizmning javob immun reaksiyasi, qin mikrobiotsenozining turli molekulyar-biologik turlari bo'lgan ayollarda infeksiyaga immun javob variantlari o'rtasidagi sabab-oqibat aloqalarini aniqlash uchun tadqiqotlar o'tkazish muhimligini asoslaydi, bu bizning keyingi qadamlarimizni belgilab berdi.

5-BOB

SITOKIN GENLARI POLIMORFIZMINING BAKTERIAL VAGINOZ RIVOJLANISH VA QAYTALANISH XAVFIGA TA'SIRI

Immun javob gumoral va hujayra reaksiyalarining murakkab modelini o'z ichiga oladi va gen ekspressiyasi va u keltirib chiqaradigan oqsil ishlab chiqarilishi genetik o'zgarishlar bilan boshqariladi deb hisoblanadi. *L.crispatus* va *L.gasseri* vakillarining genomlarini tahlil qilish transkripsiyaning bir nechta sekretor regulyatorlari va bir nechta antimikrob peptidlarning mavjudligini ko'rsatadi, ular mikrobiotsenozning kamroq xilma-xil profili, shuningdek, qindagi yallig'lanishga qarshi holat bilan bog'liq [93]. Taxminlarga ko'ra, *Lactobacillus* tomonidan ishlab chiqarilgan sekretor oqsillar makroorganizm hujayrasiga kirishi va transkripsiya regulyatori sifatida faoliyat ko'rsatishi mumkin. Binobarin, makroorganizm genomi normofloraning o'sishini modulyatsiya qilish va patogen bakteriyalarning kirib kelishini kamaytirish uchun yallig'lanishga qarshi va yallig'lanishga qarshi sitokinlar yoki mikroblarga qarshi peptidlarning ifodalanish darajasini o'zgartirishi mumkin [41, 43].

Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, genetik o'zgarishlar qin mikroflorasining optimal bo'lmagan tarkibiga javob immun reaksiyasining individual o'zgaruvchanligiga moyil bo'ladi. CST IV ga mos keladigan qin mikrobiotasi bo'lgan ayollarda BV ko'proq rivojlanadi, garchi CST bo'lgan ayollarning taxminan yarmi hech qachon BV bilan kasallanmagan bo'lsa ham [130]. Bu holat qin mikrobiotasi bir xil bo'lgan ayollar organizmning genetik xususiyatlariga bog'liq bo'lgan shartli patogen mikrofloraning kuchayishiga o'zgaruvchan immun reaksiya ko'rsatishi mumkinligi bilan izohlanadi [88]. Yallig'lanish reaksiyasi rivojlanayotgan ayollarda bu immun javob faqat BVga emas, balki BVni kuchaytirishi mumkin.

Polimorf genlar deb populyatsiyada bir nechta xilma-xillik - allellar bilan ifodalangan genlarga aytiladi. Genlar polimorfizmi tufayli tur ichidagi belgilarning xilma-xilligi shakllanadi. Nukleotid ketma-ketliklarining polimorfizmlari genomning barcha tarkibiy elementlarida: ekzonlarda, intronlarda, tartibga soluvchi va kodlamaydigan qismlarda va boshqalarda topilgan. DNK polimorfizmi asosida qo'shimchalar (ins), deletsiyalar (del), tandem takrorlanishlar sonining o'zgarishi (minisatellit DNK - uzun takrorlanishlar yoki mikrosatellit DNK - qisqa tetra-, tri-, di yoki mononukleotid takrorlanishlar), shuningdek, yakka nukleotidlarning almashinishi yotadi. Hozirgi vaqtda inson genlarining 50 milliondan ortiq polimorfizmlari ma'lum.

Genlar ekspressiyasi matritsa RNK va oqsil darajasida DNKda kodlangan ma'lumotni amalga oshirish jarayonini o'z ichiga oladi, ularning nukleotidlar ketma-ketligidagi transkripsiyasidan boshlanadi. Ekspressiyaning ortishi ma'lum darajada genlar polimorfizmiga bog'liq [55]. Bir nukleotidli polimorfizm bitta nukleotid o'lchamiga ega bo'lgan DNK ketma-ketligi gomologik xromosomaning gomologik qismidan farq qilishi bilan tavsiflanadi. Bunday farqlar nuqtali mutatsiya tufayli yuzaga keladi. Genlarning polimorfizmi bir tur ichida xilma-xil belgilarning shakllanishiga olib keladi. Bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, sitokinlar va xemokinlarning kamroq ishlab chiqarilishi bilan bog'liq bo'lgan genlardagi polimorfizmlar BVning yuqori xavfi bilan bog'liq. Masalan, monotsitlar tomonidan IL-1 β ishlab chiqarilishining pasayishi bilan bog'liq bo'lgan IL-1RN polimorfizmi qinning yuqori pH ko'rsatkichi va Nugentning yuqori ballari bilan bog'liq edi [93].

Mehta S.D., et al. (2020) ishida keniyalik ayollarda bir nukleotidli polimorfizmlar va qinning bakterial tarkibi o'rtasidagi bog'liqlik o'rganilganda, *L.crispatus*, *L.iners* va *G.vaginalis* nisbiy soni bilan sezilarli bog'liqlikka ega bo'lgan bir nechta polimorfizmlar aniqlangan. MBL2 genining bir nechta polimorfizmlari (mannose-binding lectin) asosan *L.iners*, *G.vaginalis* va CST bilan bog'liq edi [113].

10-xromosomadagi IFIT1 genining polimorfizmi (interferon-indutsirlangan oqsil tetratrikopeptid takrorlanishlari 1) Actinobacteria va Bifidobacteriaceae nisbiy soni bilan to'liq genomli bog'liqlikka ega bo'lgan, shuningdek Actinobacteriota, Firmicutes, Lactobacillus va G.vaginalis kabi bir nechta bakteriyalarning nisbiy soni bilan yo'naltiruvchi bog'liqlikka ega bo'lgan [88]. Si J., et al. (2017) IL-5 genidagi rs2069812 polimorfizmi va Prevotella sonining ko'payishi o'rtasida kuchli bog'liqlikni aniqladilar [138].

Bir qator tadqiqotchilar TLR genlarida, ayniqsa TLR2 alohida yoki TLR1/TLR6 va TLR4 bilan birgalikda polimorfizmlarni aniqladilar, bu BV xavfining ortishi va BVda bakterial xilma-xillik bilan bog'liq [112, 143]. Shunday qilib, OIV-manfiy ayollar orasida rs5743737 TLR7 va rs1634323 TLR7 BV xavfining pasayishi bilan bog'liq bo'lgan, rs179012 TLR7 esa yuqori xavf bilan bog'liq bo'lgan, rs3804099 TLR2 esa OIV-1 bilan kasallangan ayollar orasida BVning past xavfi bilan bog'liq bo'lgan [143]. Ushbu tadqiqotlar qin mikrobiotsenozini va BV bilan bog'liq bakteriyalarga immun javobni modulyatsiya qilishda xo'jayin genetikasi va genlar polimorfizmining potensial ahamiyatini ta'kidlaydi.

Chop etilgan ishlarning tahlili shuni ko'rsatadiki, ularning aksariyatida asosiy e'tibor qin disbiozi uchun xos bo'lmagan himoya reaksiyasiga va bu javob OIV infeksiyasi yoki erta tug'ilish kabi reproduktiv salomatlik asoratlari xavfini qanday o'zgartirishiga qaratilgan [106]. Sitokin genlari polimorfizmi bilan bog'liq immun javobdagi o'zgarishlar ayollarda BV rivojlanish xavfi, davolanishga javob yoki kasallikning qaytalanish xavfiga qanday ta'sir qilishi haqida kam ma'lumotlar mavjud. Shu bilan birga, BVning etiologik agentlari ushbu biotopga xos bo'lgan shartli patogen mikroorganizmlar ekanligini hisobga olgan holda, immun javobning genetik o'zgarishlari kasallikning rivojlanishini belgilaydigan eng muhim omillar bo'lishi mumkin.

Immun javob birlamchi bo'g'inining bakterial vaginozi kabi yuqumli patologiyaning rivojlanishi va kechishiga shubhasiz hissa qo'shishini hisobga

olgan holda, biz yallig'lanish oldi - IL-6 genining rs1800795 (G-174C), TNF α genining rs1800629 (G-308A) va yallig'lanishga qarshi - IL-10 genining rs1800896 (A-1082G) immun tizimi sitokinlari polimorfizmlarini o'rgandik. Sitokin genlari polimorfizmlarining BV va qin mikrobiotsenozining turli molekulyar-biologik turlari bilan bog'liqligini tahlil qilish "holat-nazorat" va "holat-holat" tipidagi ikkita namunani taqqoslash orqali amalga oshirildi. "Hodisa" tanlanmasi BV bilan kasallangan 100 nafar ayoldan shakllantirildi. "Nazorat" namunasi qin normotsenoz bo'lgan 95 nafar amaliy sog'lom ayollarni o'z ichiga olgan.

Tadqiqotning birinchi bosqichida biz immun tizimi genlarining polimorf variantlari allellari va genotiplarining uchrash chastotasini, shuningdek, kuzatilgan genotiplar chastotalarining populyatsiyalar uchun Xardi-Vaynberg tenglamasi bo'yicha hisoblanganlarga mos kelishini tahlil qildik, bu esa genetik tadqiqotlar uchun subyektlarni adekvat tanlash va taqqoslash guruhlarini shakllantirish haqida fikr yuritish imkonini beradi. Keyinchalik, o'rganilayotgan guruhlarda sitokin genlari polimorfizmlarining allellari va genotiplarining taqsimlanishi tahlil qilindi.

IL-6 geni xromosomaning 7p21 segmentida joylashgan bo'lib, 5 ta ekzondan iborat. Eng ko'p uchraydigan va o'rganilgan polimorfizm rs1800795 (G-174C) hisoblanadi. IL-6 genida nukleotidlar ketma-ketligining almashinishi promotorning 174 holatida guanin (G) o'rniga sitozin (C) paydo bo'lishi bilan namoyon bo'ladi va gen ekspressiyasining pasayishi bilan tavsiflanadi. Bundan tashqari, lipopolisaxaridlar va IL-1 β ta'sirida C allelining ekspressiyasi o'zgarmaydi, G alleliga esa ular rag'batlantiruvchi ta'sir ko'rsatadi [129].

5.1, 5.2-jadvallarda BV bilan kasallangan bemorlar va nazorat guruhlarida IL-6 genining rs1800795 (G-174C) polimorfizmi genotiplari chastotalarining taqsimlanishi va gen xilma-xilligi ko'rsatkichlari keltirilgan. IL-6 genining rs1800795 (G-174C) lokus genotiplarining taqsimlanishini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, o'rganilayotgan guruhlarda genotiplarning empirik (Hobs)

taqsimlanishi RXV da nazariy jihatdan kutilgan (H_{exp}) ($p > 0,05$) ga mos keladi (1-jadval). 5.1). Ushbu lokusning kutilgan va haqiqiy geterozigotalik darajasi bemorlar guruhi uchun $H_{obs} = 0,32$ va $H_{exp} = 0,36$ ($D = -0,12$ da) va nazorat guruhi uchun $H_{obs} = 0,24$ va $H_{exp} = 0,24$ ($D = -0,01$ da) ni tashkil etdi, bu o'zbek populyatsiyasida IL-6 genining rs1800795 (G-174C) polimorfizmining yetarli darajadagi geterozigotaligini ko'rsatadi (5.2-jadval).

5.1-jadval

IL-6 geni rs1800795 (G-174C) polimorfizmining tarqalish chastotasi

Allellar	Asosiy guruh					Nazorat guruhi				
C	0,24					0,14				
G	0,76					0,86				
Genotip lar	Kuzatilgan	Kutilayotgan	χ^2	p	df	Kuzatilgan	Kutilayotgan	χ^2	P	df
C/C	0,08	0,06	0,87	0,212	1	0,02	0,02	0	0,899	1
C/G	0,32	0,36	0,55			0,24	0,24	0		
G/G	0,60	0,58	0,09			0,74	0,74	0		
Jami	1	1	1,51			1	1	0		

5.2-jadval

Guruhlardagi geterozigotalik chastotasi

Guruhlar	Kuzatilgan chastota	Kutilgan chastota	D*
Asosiy guruh	0,32	0,36	-0,12
Nazorat guruhi	0,24	0,24	-0,01

Izoh:

$$D = (H_o - H_e) / H_e$$

IL-6 geni rs1800795 (G-174C) polimorfizmining allel va genotipik variantlarining asosiy va nazorat guruhlarida o'rtasida taqsimlanish chastotasi 2-jadvalda keltirilgan. 5.3-rasm va 5.1-rasmda. IL-6 genining rs1800795 (G-174C) polimorfizmi genotiplari va allellarining tarqalishini o'rganish asosiy va nazorat guruhlarida C minor allelining tarqalishida sezilarli farqni ko'rsatdi, uning ifodalanishi 1B- va 1C-guruhlarida ko'proq namoyon bo'ldi. Genotipik xilma-

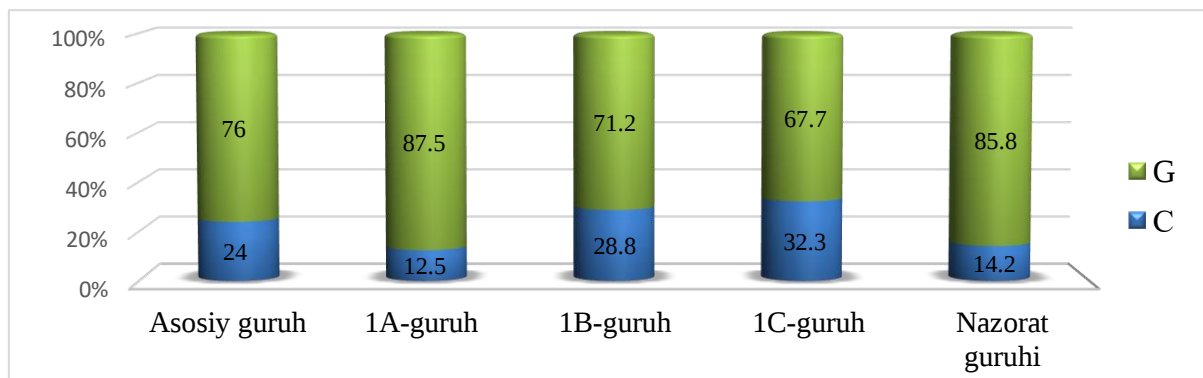
xillik asosiy, 1V- va 1S-guruhlarda nazorat va 1A-guruhlarga nisbatan ko‘proq namoyon bo‘ldi (5.2-rasm).

Statistik tahlil asosiy guruhda mutant C allelining nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada yuqori ekanligini aniqladi ($\chi^2=6,0$; $r=0,03$; OR=1,91; 95% CI: 1,14-3,19) (5.4-jadval). IL-6 geni rs1800795 (G-174C) polimorfizmining genotipik variantlarini tahlil qilishda asosiy guruhdagi ayollarda nazorat guruhiga nisbatan C/C minor genotipi chastotasining biroz ustunligi ko‘rsatilgan. Yovvoyi G alleli va G/G genotipi BV bilan og‘rigan ayollarda (76,0% va 60,0%) nazorat guruhiga (85,8% va 73,7%) nisbatan sezilarli darajada kamroq uchradi, $\chi^2=6,0$; $r=0,03$; OR=0,52; 95% CI: 0,31-0,88 va $\chi^2=4,1$; $r=0,05$; OR=0,54; 95% CI: 0,29-0,98 mos ravishda. Asosiy va nazorat guruhlarida yovvoyi G allelining gomozigot va geterozigot variantlari chastotasida statistik jihatdan sezilarli farqlar aniqlanmadi.

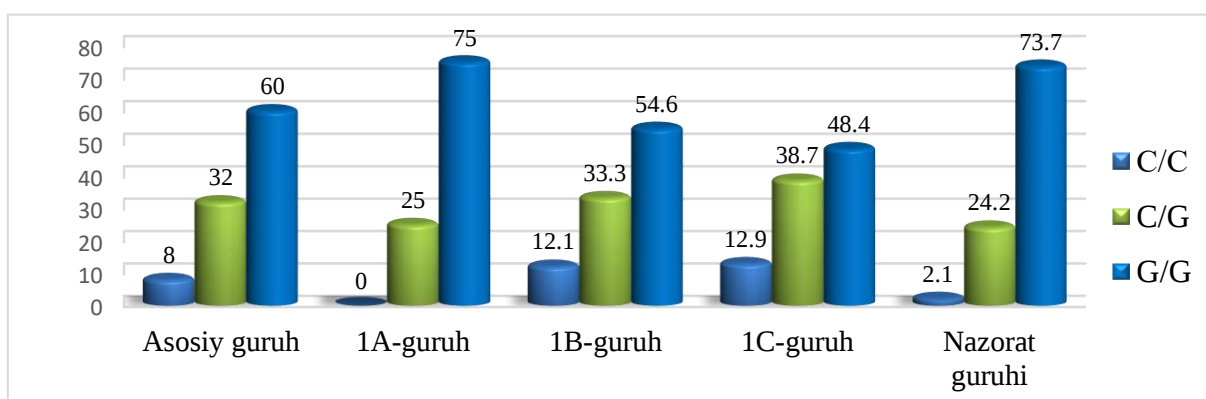
5.3-jadval

Guruhlarda IL-6 genining rs1800795 (G-174C) allellari va genotiplarining o‘zgarishi

№	Guruhlar	Allel chastotasi				Genotip chastotasi					
		C		G		C/C		C/G		G/G	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Asosiy (n=100)	48	24,0	152	76,0	8	8,0	32	32,0	60	60,0
1	1A-guruh (n=36)	9	12,5	63	87,5	0	0,0	9	25,0	27	75,0
2	1B guruh (n=33)	19	28,8	47	71,2	4	12,1	11	33,3	18	54,6
3	1C-guruh (n=31)	20	32,3	42	67,7	4	12,9	12	38,7	15	48,4
II	Nazorat (n=95)	27	14,2	163	85,8	2	2,1	23	24,2	70	73,7



5.1-rasm. IL-6 genining rs1800795 (G-174C) allellarining uchrash chastotasi



5.2-rasm. IL-6 geni rs1800795 (G-174C) genotiplarining uchrash chastotasi

5.4-jadval

IL-6 genining rs1800795 (G-174C) polimorfizmi allellari va genotiplarining "holat-nazorat" guruhleri o'rtasida uchrashi bo'yicha farqlar

Allellar va genotiplar	Asosiy guruh (n=100)		Nazorat (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
C	48	24,0	27	14,2	6,0	0,03	1,91	1,14-3,19
G	152	76,0	163	85,8			0,52	0,31-0,88
C/C	8	8,0	2	2,1	3,5	0,10	4,04	0,93-17,55
C/G	32	32,0	23	24,2	1,5	0,30	1,47	0,79-2,76
G/G	60	60,0	70	73,7	4,1	0,05	0,54	0,29-0,98
Allellar va genotiplar	1A-guruh (n=36)		Nazorat (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
C	9	12,5	27	14,2	0,1	0,80	0,86	0,38-1,93

G	63	87,5	163	85,8			1,16	0,52-2,6
C/G	9	25,0	23	24,2	0,0	0,95	1,04	0,43-2,54
G/G	27	75,0	70	73,7	0,0	0,90	1,07	0,44-2,59
Allellar va genotiplar	1B-guruh (n=33)		Nazorat (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
C	19	28,8	27	14,2	7,1	0,01	2,44	1,26-4,71
G	47	71,2	163	85,8			0,41	0,21-0,79
C/C	4	12,1	2	2,1	5,5	0,03	6,41	1,36-30,32
C/G	11	33,3	23	24,2	1,0	0,40	1,57	0,66-3,7
G/G	18	54,6	70	73,7	4,2	0,05	0,43	0,19-0,97
Allellar va genotiplar	1C-guruh (n=31)		Nazorat (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
C	20	32,3	27	14,2	10,0	0,01	2,87	1,50-5,53
G	42	67,7	163	85,8			0,35	0,18-0,67
C/C	4	12,9	2	2,1	6,0	0,03	6,89	1,47-32,23
C/G	12	38,7	23	24,2	2,4	0,20	1,98	0,84-4,64
G/G	15	48,4	70	73,7	6,8	0,01	0,33	0,15-0,76

1A-guruhda IL-6 (C174G) geni allellari va genotiplarining taqsimlanish chastotasida sog'lom ayollar kogortasi bilan solishtirganda sezilarli farqlar aniqlanmadi. 1V- va 1S-guruhlarda S allel sezilarli darajada ustunlik qildi ($\chi^2=7,1$; $r=0,01$; OR=2,44; 95% CI: 1,26-4,71 va $\chi^2=10,0$; $r=0,01$; OR=2,87; 95% CI: 1,50-5,53 mos ravishda) va minor S/S genotipi ($\chi^2=5,5$; $r=0,03$; OR=6,41; 95% CI: 1,36-30,32 va $\chi^2=6,0$; $r=0,03$; OR=6,89; 95% CI: 1,47-32,23), nazorat guruhida esa G/G genotipi ishonchli ustunlik qildi ($r<0,05$). S allel 1V- va 1S-guruhlarda 1A-guruhga nisbatan statistik ahamiyatli o'rinlarni egalladi ($r<0,05$) (3-jadval). 5.5).

1A- va 1S-guruhlar o'rtasida IL-6 geni rs1800795 (G-174C) polimorfizmining G/G genotipi tarkibi bo'yicha sezilarli farqlarning aniqlanishi

ushbu allel variantning qin mikrobiotsenozidagi chuqur buzilishlarga nisbatan himoya rolini ko'rsatadi ($\chi^2=5,0$; $r=0,03$; $OR=3,20$; 95% CI: 1,16-8,83).

5.5-jadval

"Hodisa-hodisa" guruhleri o'rtasida IL-6 genining rs1800795 (G-174C) polimorfizmi allellari va genotiplarining uchrashi bo'yicha farqlar

Allellar va genotiplar	1A-guruh (n=36)		1B-guruh (n=33)		χ^2	p	OR	95% CI
C	9	12,5	19	28,8	5,6	0,03	0,35	0,15-0,83
G	63	87,5	47	71,2			2,83	1,2-6,67
C/G	9	25,0	11	33,3	0,6	0,50	0,67	0,23-1,89
G/G	27	75,0	18	54,6	3,2	0,10	2,50	0,91- 6,85
Allellar va genotiplar	1A-guruh (n=36)		1C-guruh (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI
C	9	12,5	20	32,3	7,7	0,01	0,30	0,13-0,7
G	63	87,5	42	67,7			3,33	1,42-7,82
C/G	9	25,0	12	38,7	1,5	0,30	0,53	0,19-1,49
G/G	27	75,0	15	48,4	5,0	0,03	3,20	1,16-8,83
Allellar va genotiplar	1B-guruh (n=33)		1C-guruh (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI
C	19	28,8	20	32,3	0,2	0,70	0,85	0,40-1,80
G	47	71,2	42	67,7			1,18	0,55-2,50
C/C	4	12,1	4	12,9	0,0	0,95	0,93	0,21-4,10
C/G	11	33,3	12	38,7	0,2	0,70	0,79	0,28-2,20
G/G	18	54,6	15	48,4	0,2	0,70	1,28	0,48-3,42

Shunday qilib, noxush S/S genotipining uchrash chastotasining disbiotik buzilishlarning ifodalanganligiga to'g'ridan to'g'ri bog'liqligi aniqlandi, shu bilan birga, ifodalangan disbioz va nazorat guruhlarida yovvoyi G/G genotipi chastotasidagi sezilarli farqlar ushbu variantning qin mikrobiotasining chuqur

buzilishlariga nisbatan himoya rolini tasdiqlaydi ($r < 0,05$).

TNF α ni kodlovchi gen gistosig‘ishuvchanlik bosh kompleksining III sinfi sohasida 6p21.3 lokusida joylashgan. TNF α oqsili darajasi genning promotor mintaqasi polimorfizmiga bog‘liq bo‘lib, eng ko‘p o‘rganilgan variantlar G-238A (rs361525), G-308A (rs1800629) va C-857T (rs1799724) hisoblanadi. Eng ko‘p o‘rganilgani rs1800629 hisoblanadi: mRNK darajasida ham, qon plazmasidagi oqsil mahsuloti darajasida ham gen ekspressiyasining -308 G/A genotiplariga bog‘liqligi aniqlandi, bu promotor faolligining o‘zgarishi bilan bog‘liq. Eksperimental tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, TNF α genining kam uchraydigan -308A alleli keng tarqalgan -308G alleliga nisbatan gen transkripsiyasining oshishi bilan birlashadi [135].

Guruhlarda o‘rganilayotgan lokus genotiplarining taqsimlanishi Xardi-Vaynberg tenglamasiga mos keldi (1-jadval). Ushbu lokusning haqiqiy va kutilgan geterozigotalik darajasi bemorlar guruhi uchun $H_{obs}=0,17$ va $H_{exp}=0,16$ ($D=+0,09$ da) va nazorat guruhi uchun $H_{obs}=0,09$ va $H_{exp}=0,09$ ($D=+0,05$ da) ni tashkil etdi, bu geterozigotalarning kichik tanqisligini ko‘rsatadi (5.7-jadval).

5.6-jadval

TNF α geni rs1800629 (G-308A) polimorfizmining tarqalish chastotasi

Allellar	Asosiy guruh					Nazorat guruhi				
G	0,92					0,95				
A	0,08					0,05				
Genotip lar	Kuzatil gan	Kutilla yotgan	χ^2	p	df	Kuzatil gan	Kutilla yotgan	χ^2	P	df
G/G	0,83	0,84	0,01	0,34	1	0,91	0,91	0	0,6	1
G/A	0,17	0,16	0,13			0,09	0,09	0,02		
A/A	0	0,01	0,72			0	0	0,21		
Bcero	1	1	0,86			1	1	0,23		

5.7-jadval

Guruhlardagi geterozigotalik chastotasi

Guruhlar	Kuzatilgan chastota	Kutilgan chastota	D*
Asosiy guruh	0,17	0,16	0,09
Nazorat guruhi	0,09	0,09	0,05

Izoh:

$$D=(H_o-H_e)/H_e$$

Ayollar namunalarida TNF α geni G/G rs1800629 (G-308A) yovvoyi genotipining ustunligi uning boshqa variantlarga nisbatan evolyutsiya jarayonida yuqori darajadagi moslashuvchanligini ko'rsatadi (3-jadval). Shunisi e'tiborga loyiqki, A/A minor genotipi nazorat guruhida ham, asosiy guruhda ham topilmadi, bu esa o'zbek millatiga mansub shaxslar orasida genotipning ushbu mutant varianti umuman yo'qligini ko'rsatadi.

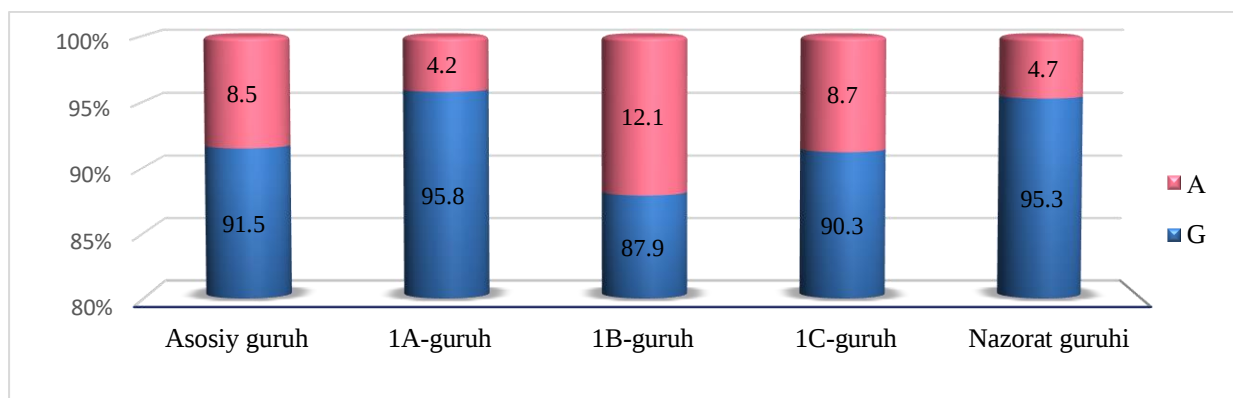
Mutant A alleli va uning geterozigot G/A varianti asosiy, 1V- 1S-guruhlarda nazorat va 1A-guruhlariga nisbatan ustunlik qilishi aniqlandi (5.3, 5.4-rasmlar). Asosiy va nazorat guruhlarida TNF α (-308GA) genining allellari va genotiplarining taqsimlanishidagi farqlar statistik ahamiyatga ega bo'lmadi (3-jadval). A allel va G/A geterozigotani aniqlash imkoniyati 1V-guruhda nazorat guruhiga nisbatan mos ravishda 2,8 va 3,1 baravar oshdi ($r<0,05$).

5.8-jadval

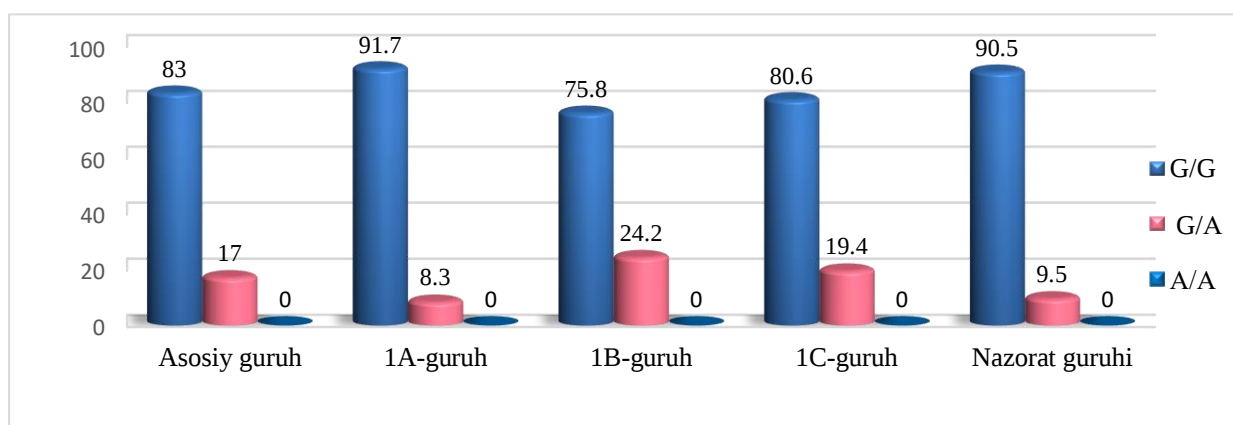
Guruhlarda TNF α genining rs1800629 (G-308A) allellari va genotiplarining o'zgarishi

№	Guruhlar	Allel chastotasi				Genotip chastotasi					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Asosiy (n=100)	183	91,5	17	8,5	83	83,0	17	17,0	0	0,0
1	1A-guruh (n=36)	69	95,8	3	4,2	33	91,7	3	8,3	0	0,0
2	1B guruh (n=33)	58	87,9	8	12,1	25	75,8	8	24,2	0	0,0
3	1C-guruh (n=31)	56	90,3	6	8,7	25	80,6	6	19,4	0	0,0

II	Nazorat (n=95)	181	95,3	9	4,7	86	90,5	9	9,5	0	0,0
----	----------------	-----	------	---	-----	----	------	---	-----	---	-----



5.3-rasm. TNF α geni rs1800629 (G-308A) allellarining uchrash chastotasi



5.4-rasm. TNF α geni rs1800629 (G-308A) genotiplarining uchrash chastotasi

5.9-jadval

"Holat-nazorat" guruhlari o'rtasida TNF α geni rs1800629 (G-308A) polimorfizmi allellari va genotiplarining uchrashi bo'yicha farqlar

Allellar va genotiplar	Asosiy guruh (n=100)		Nazorat (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
G	183	91,5	181	95,3	2,2	0,20	0,54	0,24-1,22
A	17	8,5	9	4,7			1,87	0,82-4,25
G/G	83	83,0	86	90,5	2,4	0,20	0,51	0,22-1,2
G/A	17	17,0	9	9,5	2,4	0,20	1,96	0,84-4,59
Allellar va	1A-guruh		Nazorat		χ^2	p	OR	95% CI

genotiplar	(n=36)		(n=95)					
G	69	95,8	181	95,3	0,0	0,90	1,14	0,3-4,35
A	3	4,2	9	4,7			0,87	0,23-3,32
G/G	33	91,7	86	90,5	0,0	0,90	1,15	0,29-4,51
G/A	3	8,3	9	9,5	0,0	0,90	0,87	0,22-3,4
Allellar va genotiplar	1B-guruh (n=33)		Nazorat (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
G	58	87,9	181	95,3	4,3	0,05	0,36	0,14-0,94
A	8	12,1	9	4,7			2,77	1,06-7,27
G/G	25	75,8	86	90,5	4,6	0,05	0,33	0,12-0,9
G/A	8	24,2	9	9,5	4,6	0,05	3,06	1,11-8,46
Allellar va genotiplar	1C-guruh (n=31)		Nazorat (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
G	56	90,3	181	95,3	2,0	0,20	0,46	0,16-1,33
A	6	8,7	9	4,7			2,15	0,75-6,18
G/G	25	80,6	86	90,5	2,2	0,20	0,44	0,14-1,31
G/A	6	19,4	9	9,5	2,2	0,20	2,29	0,76-6,91

1V- (24,2%) va 1S-guruhlarda (19,4%) 1A-guruhga (8,3%) nisbatan A allel va G/A geterozigota ustunlik qilishiga qaramay, guruhlardagi farqlarning ishonchliligi tasdiqlanmadi ($r > 0,05$) (1-jadval. 5.10), bu TNF α genining rs1800629 (G-308A) polimorfizmining G/A geterozigotasi yagona mavjudligi bo'yicha BV kechishining og'irligi va davolash natijalarini bashorat qilish imkoniyatiga nisbatan shubha uyg'otadi.

5.10-jadval

"Hodisa-hodisa" guruhlari o'rtasida TNF α geni rs1800629 (G-308A) polimorfizmi allellari va genotiplarining uchrashi bo'yicha farqlar

Allellar va genotiplar	1A-guruh (n=36)	1B-guruh (n=33)	χ^2	p	OR	95% CI
------------------------	-----------------	-----------------	----------	---	----	--------

G	69	95,8	58	87,9	3,0	0,10	3,17	0,85-11,79
A	3	4,2	8	12,1			0,32	0,08-1,17
G/G	33	91,7	25	75,8	3,3	0,10	3,52	0,9-13,82
G/A	3	8,3	8	24,2	3,3	0,10	0,28	0,07-1,12
Allellar va genotiplar	1A-guruh (n=36)		1C-guruh (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI
G	69	95,8	56	90,3	1,6	0,30	2,46	0,61-9,9
A	3	4,2	6	8,7			0,41	0,1-1,63
G/G	33	91,7	25	80,6	1,7	0,20	2,64	0,62-11,17
G/A	3	8,3	6	19,4	1,7	0,20	0,38	0,09-1,6
Allellar va genotiplar	1B-guruh (n=33)		1C-guruh (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI
G	4	87,9	56	90,3	0,2	0,70	0,78	0,25-2,38
A	8	12,1	6	8,7			1,29	0,42-3,94
G/G	25	75,8	25	80,6	0,2	0,70	0,75	0,23-2,47
G/A	8	24,2	6	19,4	0,2	0,70	1,33	0,40-4,40

Shunday qilib, olingan natijalar og‘ir anaerob disbiozli ayollar guruhida TNF α geni rs1800629 (G-308A) lokusining geterozigot genotipi chastotasida nazorat guruhi bilan solishtirganda sezilarli farqni ko‘rsatdi. Biologik suyuqliklarda TNF α konsentratsiyasi gen ekspressiyasi darajasiga kuchli bog‘liq bo‘lib, ma’lum bir subyektda genning polimorf variantlaridan birining mavjudligi immun javob rivojlanishida sitokinning ortiqcha ishlab chiqarilishi yoki kam ishlab chiqarilishi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Bundan tashqari, -308A alleli endotoksin stimulyatsiyasiga javoban makrofaglarda TNF α sintezining kuchayishi bilan birlashadi [136]. Shunday qilib, 1V-guruhda yuqori mahsuldor G/A genotipining sezilarli darajada yuqori bo‘lishi uning qin mikrobiotsenozida sezilarli buzilishlar bilan bog‘liqligini ko‘rsatadi.

IL-10 geni 1-xromosomaning promotor sohasidagi 1q31-32 mintaqada joylashgan bo‘lib, 5 ta ekzon va 4 ta intronga ega. Ushbu genning uchta

polimorfizmi eng ko'p o'rganilgan: -819 C/T (rs1800871), -592 C/A (rs1800872) va -1082 G/A (rs1800896), ulardan oxirgisi yuqumli kasalliklarda muhim rol o'ynaydi, chunki u bilan sitokinning o'zi ishlab chiqarilishi bog'liq. IL-10 genining o'rganilayotgan polimorfizmi genning promotor qismida adenin (A) ning guanin (G) bilan almashinishi bilan tavsiflanadi. Ma'lumki, IL-10 genining -1082A polimorf alleli past funksional xususiyatga ega bo'lib, IL-10 sitokin oqsil molekulasini ishlab chiqarilishining pasayishini belgilaydi [13].

Yallig'lanishga qarshi sitokinlar yallig'lanish rivojlanishining dastlabki bosqichlarida sog'lom to'qimalarning shikastlanishini cheklaydi va zaruriy va patologik yallig'lanish o'rtasidagi muvozanatni ta'minlaydi. Yallig'lanishga qarshi asosiy sitokin IL-10 bo'lib, u asosiy yallig'lanishga qarshi sitokinlar ta'siriga qarshilik ko'rsatib, $\text{TNF}\alpha$, IL-1 β va IL-6 ishlab chiqarilishini ingibirlaydi. Yallig'lanish reaksiyasida biologik suyuqliklardagi IL-10 konsentratsiyasining polimorfizmga bog'liqligini hisobga olgan holda, biz BV bilan og'rigan ayollar orasida ushbu markerning allel va genotipik variantlarining tarqalish chastotasini tahlil qildik.

IL-10 geni rs1800896 (A-1082G) lokusining tahlili natijalari Xardi-Vaynberg tenglamasiga muvofiq asosiy va nazorat guruhlarida kuzatilgan va kutilgan genotip qiymatlarining past geterogenligini ko'rsatdi ($r > 0,05$) (1-jadval). Bemorlar guruhida ushbu lokus bo'yicha Hobs-geterozigotalarning empirik soni nazariy H_{exp} (0,46/0,46) ga mos keldi, nazorat guruhida esa kutilgan geterozigotalar sonidan (0,38/0,39) past bo'ldi. Kuzatilgan geterozigotaning kutilgan geterozigotaga nisbatan og'ishi mos ravishda $D = +0,01$ va $D = -0,02$ ni tashkil etib, o'zbek populyatsiyasida IL-10 geni rs1800896 (A-1082G) polimorfizmi geterozigotalarining biroz yetishmasligidan dalolat beradi. (tabl. 5.12).

5.11-jadval

IL-10 geni rs1800896 (A-1082G) polimorfizmining tarqalish chastotasi

Allellar	Asosiy guruh					Nazorat guruhi				
G	0,35					0,26				
A	0,65					0,74				
Genotip lar	Kuzatil gan	Kutilla yotgan	χ^2	p	df	Kuzatil gan	Kutilla yotgan	χ^2	P	df
G/G	0,12	0,12	0,01	0,87	1	0,07	0,07	0,03	0,789	1
G/A	0,46	0,46	0,01			0,38	0,39	0,02		
A/A	0,42	0,42	0			0,55	0,54	0		
Jami	1	1	0,01			1	1	0,05		

5.12-jadval

Guruhlardagi geterozigotalik chastotalari

Guruhlar	Kuzatilgan chastota	Kutilgan chastota	D*
Asosiy guruh	0,46	0,46	0,01
Nazorat guruhi	0,38	0,39	-0,02

Izoh:

$$D=(H_0-H_e)/H_e$$

IL-10 geni rs1800896 (A-1082G) polimorfizmining allel va genotipik variantlarining asosiy va nazorat guruhlarida o'rtasida taqsimlanish chastotasi 3-jadvalda keltirilgan. 5.13 va 5.5-rasmda ko'rsatilgan. Past funksional A alleli taqqoslangan guruhlarda eng ko'p uchradi. Shu bilan birga, 1V- va 1S-guruhlarda mutant G allelining chastotasi oshishi qayd etildi. Asosiy va nazorat guruhlarida o'rtasida G va A allellarining uchrash chastotasi bo'yicha sezilarli farqlar aniqlanmadi.

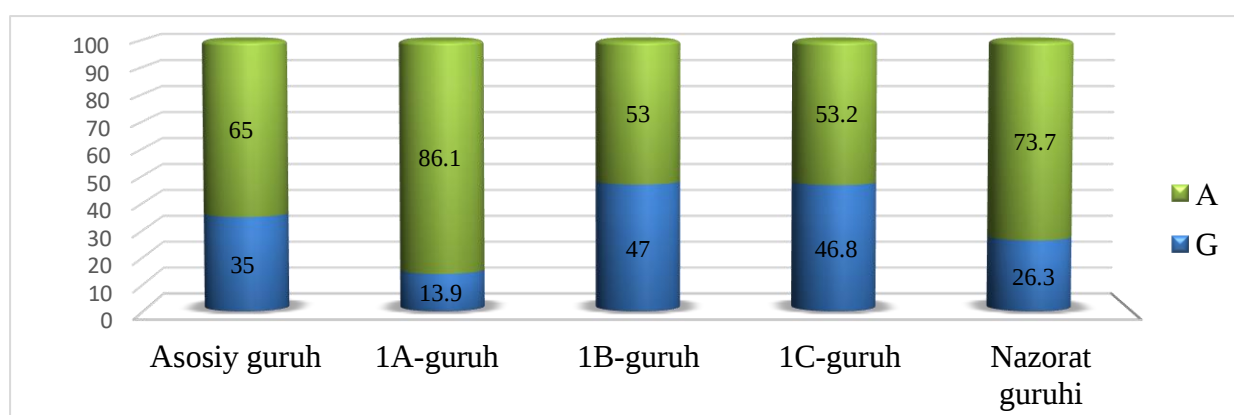
Geterozigotali genotip chastotasining ahamiyatsiz ustunligi asosiy guruhda nazorat namunasiga nisbatan aniqlandi. Genotiplar taqsimlanishining o'zgaruvchanligi 1V- va 1S-guruhlarda 1A-guruhga nisbatan sezilarli darajada tasvirlangan, 1A- va nazorat guruhlarida esa yovvoyi A/A genotipi yaqqol ustunlik qilgan (5.6-rasm).

5.13-jadval

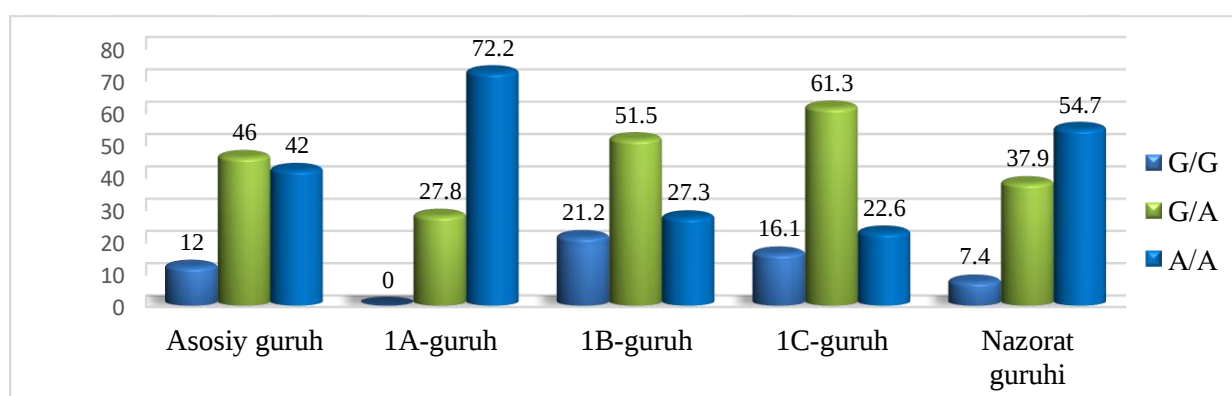
Guruhlarda IL-10 genining rs1800896 (A-1082G) allel va genotiplarining

o'zgarishi

№	Guruhlar	Allel chastotasi				Genotip chastotasi					
		G		A		G/G		G/A		A/A	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	Asosiy (n=100)	70	35,0	130	65,0	12	12,0	46	46,0	42	42,0
1	1A-guruh (n=36)	10	13,9	62	86,1	0	0,0	10	27,8	26	72,2
2	1B guruh (n=33)	31	47,0	35	53,0	7	21,2	17	51,5	9	27,3
3	1C-guruh (n=31)	29	46,8	33	53,2	5	16,1	19	61,3	7	22,6
II	Nazorat (n=95)	50	26,3	140	73,7	7	7,4	36	37,9	52	54,7



5.5-rasm. IL-10 geni rs1800896 (A-1082G) allellarining uchrash chastotasi



5.6-rasm. IL-10 geni rs1800896 (A-1082G) genotiplarining uchrash chastotasi

Asosiy va nazorat guruhlarida IL-10 (A-1082G) geni polimorfizmining allel variantlari taqsimlanishidagi farqlar statistik ahamiyatga ega bo'lmadi (1-

jadval). Polimorf G allelining sezilarli darajada yuqori uchrash chastotasi 1V- va 1S-guruhlarda qayd etildi ($\chi^2=9,7$; $r=0,01$; $OR=2,48$; 95% CI: 1,40-4,40 va $\chi^2=9,1$; $r=0,01$; $OR=2,46$; 95% CI: 1,37-4,42 mos ravishda). 1V-guruhda G/G genotipining tarqalish chastotasi (21,2%) ($\chi^2=4,8$; $r=0,05$; $OR=3,38$; 95% CI: 1,14-10,05) va G/A genotipi 1S-guruhda (61,3%) ($\chi^2=5,2$; $r=0,03$; $OR=2,59$; 95% CI: 1,14-5,89) nazorat guruhidan sezilarli darajada farq qildi.

5.14-jadval

IL-10 genining rs1800896 (A-1082G) polimorfizmi allellari va genotiplarining "holat-nazorat" guruhlarida o'rtasida uchrashi bo'yicha farqlar

Allellar va genotiplar	Asosiy guruh (n=100)		Nazorat (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
G	70	35,0	50	26,3	3,4	0,10	1,51	0,98-2,33
A	130	65,0	140	73,7			0,66	0,43-1,02
G/G	12	12,0	7	7,4	1,2	0,30	1,71	0,65-4,52
G/A	46	46,0	36	37,9	1,3	0,30	1,40	0,79-2,47
A/A	42	42,0	52	54,7	3,2	0,10	0,60	0,34-1,05
Allellar va genotiplar	1A-guruh (n=36)		Nazorat (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
G	10	13,9	50	26,3	4,6	0,05	0,45	0,22-0,94
A	62	86,1	140	73,7			2,21	1,07-4,59
G/A	10	27,8	36	37,9	1,2	0,30	0,63	0,27-1,45
A/A	26	72,2	52	54,7	3,3	0,10	2,15	0,94-4,90
Allellar va genotiplar	1B-guruh (n=33)		Nazorat (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
G	31	47,0	50	26,3	9,7	0,01	2,48	1,40-4,40
A	35	53,0	140	73,7			0,40	0,23-0,71
G/G	7	21,2	7	7,4	4,8	0,05	3,38	1,14-10,05

G/A	17	51,5	36	37,9	1,9	0,20	1,74	0,79-3,85
A/A	9	27,3	52	54,7	7,4	0,01	0,31	0,13-0,72
Allellar va genotiplar	1C-guruh (n=31)		Nazorat (n=95)		χ^2	p	OR	95% CI
G	29	46,8	50	26,3	9,1	0,01	2,46	1,37-4,42
A	33	53,2	140	73,7			0,41	0,23-0,73
G/G	5	16,1	7	7,4	2,1	0,20	2,42	0,73-8,02
G/A	19	61,3	36	37,9	5,2	0,03	2,59	1,14-5,89
A/A	7	22,6	52	54,7	9,7	0,01	0,24	0,10-0,59

Guruhlararo farqlarni tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, 1A-guruh uchun 1V-ga nisbatan A allel va A/A gomozigotani aniqlashning nisbiy imkoniyatining sezilarli darajada oshishi xarakterli bo'lgan ($\chi^2=18,0$; $r=0,01$; OR=5,49; 95% CI: 2,50-12,05 va $\chi^2=13,9$; $r=0,01$; OR=6,93; 95% CI: 2,51-19,18) va 1S- ($\chi^2=17,5$; $r=0,01$; OR=5,45; 95% CI: 2,46-12,07 va $\chi^2=16,4$; $r=0,01$; OR=8,91; 95% CI: 3,09-25,68) guruhlarda mos ravishda aniqlandi (3-jadval). Ko'rinib turibdiki, past funksional A alleli va gomozigotali A/A varianti yaqqol disbiotik buzilishlarga nisbatan himoya rolini talab qiladi.

5.15-jadval

"Hodisa-hodisa" guruhleri o'rtasida IL-10 genining rs1800896 (A-1082G) polimorfizmi allellari va genotiplarining uchrashi bo'yicha farqlar

Allellar va genotiplar	1A-guruh (n=36)		1B-guruh (n=33)		χ^2	p	OR	95% CI
G	10	13,9	31	47,0	18,0	0,01	0,18	0,08-0,40
A	62	86,1	35	53,0			5,49	2,50-12,05
G/A	10	27,8	17	51,5	4,1	0,05	0,36	0,13-0,97
A/A	26	72,2	9	27,3	13,9	0,01	6,93	2,51-19,18
Allellar va genotiplar	1A-guruh (n=36)		1B-Cguruh (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI

G	10	13,9	29	46,8	17,5	0,01	0,18	0,08-0,41
A	62	86,1	33	53,2			5,45	2,46-12,07
G/A	10	27,8	19	61,3	7,6	0,01	0,24	0,09-0,66
A/A	26	72,2	7	22,6	16,4	0,01	8,91	3,09-25,68
Allellar va genotiplar	1B-guruh (n=33)		1C-guruh (n=31)		χ^2	p	OR	95% CI
G	31	47,0	29	46,8	0,0	0,99	1,01	0,50-2,02
A	35	53,0	33	53,2			0,99	0,50-1,99
G/G	7	21,2	5	16,1	0,3	0,70	1,40	0,39-4,97
G/A	17	51,5	19	61,3	0,6	0,50	0,67	0,25-1,81
A/A	9	27,3	7	22,6	0,2	0,70	1,29	0,41-4,01

Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, BVda qin mikrobiotsenozi turlari IL-6, TNF α va IL-10 sitokinlari genlari polimorfizmlarining allel variantlarini aniqlash chastotasida sezilarli farqlarga ega. IL-6 geni rs1800795 (G-174C) polimorf lokusining S alleli bo'yicha gomozigota, TNF α geni rs1800629 (G-308A) lokusining G/A geterozigota, IL-10 geni rs1800896 (A-1082G) lokusining G alleli bo'yicha gomo- va geterozigotali variatsiyalar obligat-anaerob bakteriyalar dominantligi (1V-guruh) va aerob-anaerob disbioz (1S-guruh) bilan qin mikrobiotsenozi turlari bilan yuqori darajada assotsiatsiyalangan.

Qin mikrobiotsenozi chuqur buzilishlarini aniqlashda gen polimorfizmlarining sezgirligi, o'ziga xosligi va prognostik samaradorligi (AUC) tahlili shuni ko'rsatdiki, IL-10 genining rs1800896 (A-1082G) polimorfizmi uchun SE ko'rsatkichi 0,45 ni tashkil etdi, 1V- (0,67) va 1S- (0,66) guruhlarida sezilarli darajada oshdi va SP 0,78 ($r < 0,05$). Nisbatan yuqori prognostik samaradorlik AUC=0,63-0,64 1V- va 1S-guruhlar uchun xos bo'ldi. Ushbu ma'lumotlar BVda yaqqol disbiotik buzilishlarga moyillikni bashorat qilishning mustaqil markeri sifatida IL-10 genining rs1800896 (A-1082G) polimorfizmining nisbatan yuqori prognostik samaradorligini ko'rsatadi.

Adabiyot ma'lumotlarini tahlil qilib, biz IL-6 genining rs1800795 (G-174C) polimorfizmining qin disbiozi bilan bog'liqligini o'rganishga bag'ishlangan yagona ishlarni topdik, bu esa olingan ma'lumotlarni muhokama qilishda ba'zi qiyinchiliklarni keltirib chiqaradi. Goepfert AR, et al. (2005) BVning IL-6 geni polimorfizmi (G-174C) bilan kuchli bog'liqligini aniqladilar, bu genning past ekspressiyasi bilan bog'liq bo'lib, ular ko'pincha geterozigotali (G/C) bo'lgan. Shu bilan birga, IL-6 geni polimorfizmining organizmning turli patologik holatlari rivojlanishi va avj olishi bilan bog'liqligi to'g'risidagi katta hajmdagi ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, C alleli va C/C genotipining tashuvchanligi urogenital xlamidiya infeksiyasi asoratlari rivojlanishining prediktori hisoblanadi [40], ayollarda kolorektal saraton [147] va bachadon bo'yni saratoni [110] xavfini oshiradi, genital endometrioz rivojlanishiga moyillik tug'diradi [28]. Ma'lumki, rs1800795 turli populyatsiyalarda sepsisning o'lim bilan yakunlanishi bilan bog'liq [79]. Shunisi e'tiborga loyiqki, IL-6 genining G alleli ham noqulay holatlarga aloqador. IL-6 genining G allelining uch yoki undan ortiq o'z-o'zidan homila tushishi bilan bog'liqligi aniqlangan [14]. Yaqinda o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, IL-6 lokusida G-C-G yovvoyi turdagi rs1800796, rs1524107 va rs2066992 gaplotipining tashuvchanligi Xitoy aholisida COVID-19 ning og'ir kechish xavfining yuqoriligi bilan bog'liq, chunki IL-6 ning ortiqcha ishlab chiqarilishi SARS-CoV-2 ning o'tkir infeksiyasiga javoban haddan tashqari yallig'lanish reaksiyasining kuchayishida hal qiluvchi rol o'ynaydi [80].

Bu yerda shuni ta'kidlash kerakki, IL-6 promotor genining polimorfizmlari IL-6 ekspressiyasining o'zgaruvchanligini va yuqumli kasalliklardagi farqlarni tushuntiradi. Biz C allelining qinning yaqqol disbiozi bilan bog'liqligini aniqladik. Ko'rinib turibdiki, IL-6 genining zaif ekspressiyasi bilan bog'liq bo'lgan C/C genotipining mavjudligi yallig'lanish oldi fonining yetarli darajada rag'batlantirilmasligiga olib keladi va BVda mikrofloraning xilma-xilligini oshirish uchun sharoit yaratadi, bu esa disbiotik buzilishlarning

kuchayishiga yordam beradi. Shuni ham ta'kidlash kerakki, ushbu polimorfizm autosom-retsessiv irsiylanish modeliga ega, ehtimol shu munosabat bilan geterozigotali variant BV bilan bog'liqlikni namoyon qilmagan.

Zamonaviy adabiyotlarda $TNF\alpha$ genining rs1800629 (G-308A) polimorfizmi va genital trakt infeksiyalari o'rtasidagi bog'liqlik yetarlicha keng o'rganilgan. Avvalgi [93] va so'nggi tadqiqotlarda [136] $TNF\alpha$ genining -308A alleli qin suyuqligida $TNF\alpha$ darajasining oshishi va genital infeksiyalar xavfi bilan bog'liqligi ko'rsatilgan. $TNF\alpha$ genining funksional salbiy G/A rs1800629 (G-308A) geterozigot genotipining assotsiatsiyalari odatiy homila tushishi [39] va erta tug'ilish bilan aniqlangan [5]. Ushbu marker (rs1800629) so'nggi yillarda servikal saraton bilan bog'liq assotsiativ tadqiqotlarga faol jalb qilinmoqda [67, 148]. Shuni ta'kidlash kerakki, o'zbek millatiga mansub shaxslar orasida BV bilan bog'liqligi bo'yicha shunga o'xshash tadqiqotlar o'tkazilmagan.

Bu yerda, albatta, dominant obligat-anaerob mikroflorasi bo'lgan bemorlarda geterozigotali genotipning uchrash chastotasini oshirish tendensiyasini ta'kidlash kerak. $TNF\alpha$ immun-yallig'lanish javobining asosiy yallig'lanish oldi sitokini sifatida yallig'lanish reaksiyasining rivojlanishida ishtirok etuvchi asosiy mediatorlardan biri hisoblanadi. $TNF\alpha$ genining haddan tashqari ekspressiyasi va uning retseptorlarining faollashuvi, bizning fikrimizcha, mavjud disbiotik buzilishlarning kuchayishiga olib keladi, uning past konsentratsiyasi esa protektiv hisoblanadi. $TNF\alpha$ geni geterozigotlarining tanqisligini hisobga olgan holda, olingan ma'lumotlarni keyingi tadqiqotlarda ko'p sonli bemorlar bilan o'tkazilgan tadqiqotlarda tasdiqlash qiziqarli bo'lar edi. Shu bilan birga, biz tomondan olingan natijalar BVni davolash samaradorligi va natijadorligini oshiruvchi diagnostikadan oldingi marker sifatida foydali bo'lishi mumkin.

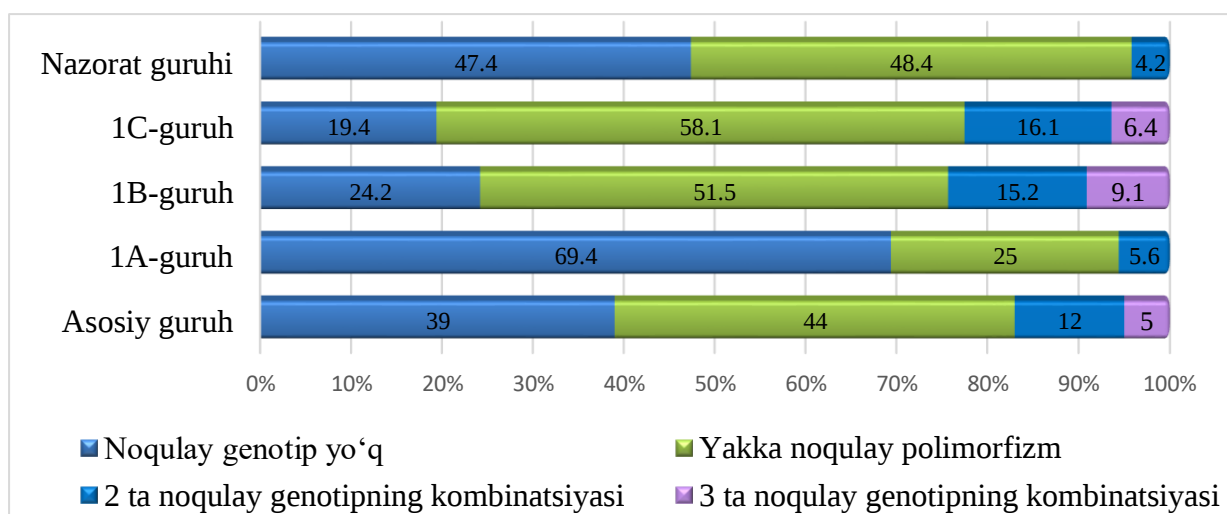
IL-10 yallig'lanishga qarshi immun javobning asosiy modulyatori sifatida yallig'lanish oldi Th-1 javobini bostiradi va shu bilan to'qimalarning

shikastlanishini cheklaydi, IL-10 ning haddan tashqari ifodalanishi esa infeksiyani nazorat qilish qobiliyatiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin [15]. Mikromuhitda IL-10 ning yuqori darajasi nospetsifik himoya kuchlanishining yetarli emasligi bilan yallig'lanish oldi reaksiyalarining borishini bostiradi, bu esa oxir-oqibat yuqori bakteriologik indeksning saqlanib qolishiga yordam berishi mumkin. IL-10 genining yuqori mahsuldor G (A-1082G) allelini tashish jinsiy a'zolarining allergik yallig'lanishi [38], urogenital xlamidiya infeksiyasi [40] va vulvovaginit [20] asoratlarining rivojlanishi va saqlanib qolishi uchun xavf omilidir va ba'zi mualliflarning ko'rsatishicha, IL-1 β va IL-10 matritsali RNK darajasining oshishi aerob vaginitning eng kuchli prediktori hisoblanadi [75]. Biz tomonimizdan aniqlangan G/G va G/A genotiplarining qin mikrobiotsenozi chuqur buzilishlari bilan bog'liqligi, qin disbiozida G allelining gomozigot va geterozigot variantlari ekspressiyasi bilan indutsirlangan IL-10 giperproduksiyasi shartli patogen floraning persistensiyasi uchun fon yaratib, adekvat immun javob rivojlanishini cheklashi mumkin, deb taxmin qilishga asos beradi.

Shunday qilib, biz tomonimizdan olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatdiki, obligat-anaerob bakteriyalar ustunligi bilan ifodalangan anaerob disbioz holati va ifodalangan aralash disbioz IL-6 (G-174C) genining C/C genotipi, TNF α (G-308A) genining G/A genotipi, IL-10 (A-1082G) genining G/G va G/A genotiplari tashuvchanligi bilan bog'liq.

Bir nukleotidli polimorfizmlarning alohida qo'shgan hissasi BV qaytalanishining rivojlanishida hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lmazligi mumkinligini hisobga olgan holda, turli genlarning genotiplari va allellarining ma'lum kombinatsiyalari kasallikning qisqa muddatli qaytalanishiga nisbatan qonuniyatni aniqlashga yordam beradi, biz genlararo o'zaro ta'sirlarni tahlil qildik. Tadqiqot guruhlarida -174C IL-6 (rs1800795), -308A TNF α (rs1800629) va -1082G IL-10 (rs1800896) noxush genotiplarining kombinatsiyalangan uchrash chastotasi o'rganildi.

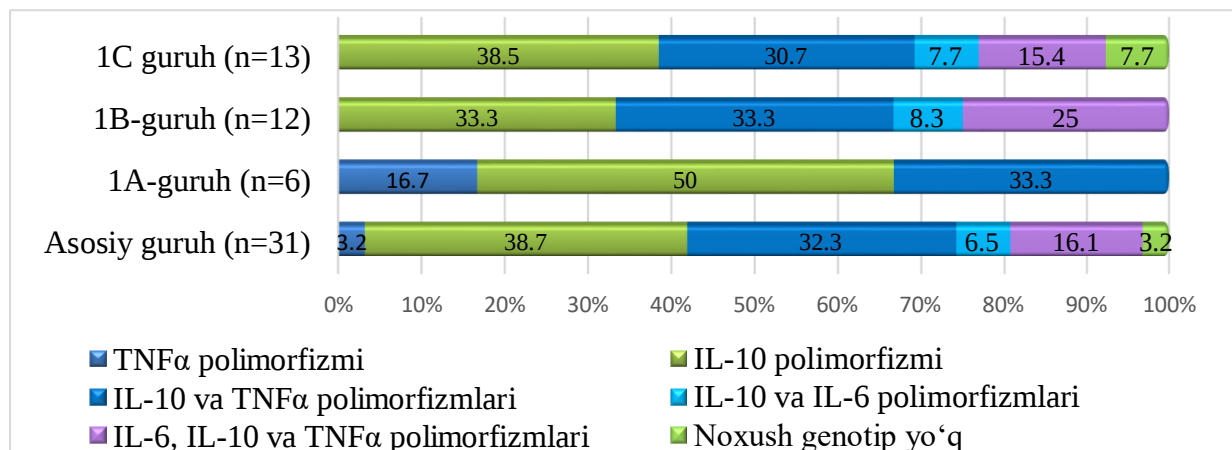
Asosiy guruhda 3 ta gen polimorfizmidan iborat 5 ta kam uchraydigan kombinatsiya aniqlandi (3 ta holat - 1V-da 9,1% va 2 ta holat - 1S-guruhda 6,4%), nazorat guruhida, shuningdek, 1A-guruhda bunday murakkab turlararo kombinatsiya aniqlanmadi (5.7-rasm). Ikkita noxush genotiplarning kombinatsiyasi 1V- (15,2%) va 1S-guruhlarda (16,1%) nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada ko'proq aniqlandi ($r < 0,05$), ammo 1A-guruhdan (5,6%) sezilarli darajada farq qilmadi ($r > 0,05$).



5.7-rasm. Tadqiqot guruhlarida salbiy genotiplar va ularning kombinatsiyalari mavjudligi chastotasi

1V- va 1S-guruhlarda BVning qaytalanishi 3 (25,0%) va 2 (15,4%) holatda uchta salbiy genotipning kombinatsiyasi mavjudligi bilan bog'liq bo'lgan (5.8-rasm). -174C IL-6 (rs1800795) va -1082G IL-10 (rs1800896) kombinatsiyasi 1V- va 1S-guruhlarda BV qaytalanishining bitta holati bilan bog'liq edi (mos ravishda 8,3% va 7,7% holatlar). Birmuncha ko'proq -308A TNF α (rs1800629) va -1082G (rs1800896) kombinatsiyasi aniqlandi: 1A-guruhda - 2 (33,3%), 1V-guruhda - 4 (33,3%), 1S-guruhda - 4 (30,7%). -308A TNF α (rs1800629) polimorfizmi 1A-guruhda 1 (16,7%) retsidiv holati bilan bog'liq edi. 50,0%, 33,3% va 38,5% hollarda 1A-, 1V- va 1S-guruhlarda BVning qaytalanishi IL-10 genining -1082G (rs1800896) yagona polimorfizmini tashish bilan bog'liq bo'lgan. Ko'rinib turibdiki, IL-10 geni rs1800896 (A-1082G) polimorfizmining salbiy G alleli variantlari BV

qaytalanishining deyarli barcha (93,6%) holatlarida mavjud bo‘lgan (bitta -308A TNF α (rs1800629) polimorfizmi va salbiy genotip mavjud bo‘lmagan holatdan tashqari). Tadqiqotlarimiz natijalari o‘rganilgan polimorfizmlarning salbiy variantlari BV qaytalanishining fenotipik amalga oshishiga yolg‘iz emas, balki asosan gen-gen o‘zaro ta’sirlari hisobiga hissa qo‘shishini ko‘rsatadi.



5.8-rasm. BV qaytalanishi bo‘lgan ayollarda salbiy genotiplar va ularning kombinatsiyalari mavjudligi chastotasi

Shunday qilib, BV retsidivlarining rivojlanishi genetik omil bilan bog‘liq bo‘lib, erta retsidivlar, birinchi navbatda, IL-6 (G-174C) genining S/S, TNF α (G-308A) genining G/A, IL-10 (A-1082G) genining G/G va G/A noxush genotiplarining kombinatsiyalangan mavjudligi bilan bog‘liq. Shuni ta’kidlash kerakki, BV qaytalanishining deyarli har bir holatida IL-10 (A-1082G) genining polimorfizmi mavjud bo‘lib, bu BVni davolash natijalarining namoyon bo‘lishida gen va uning mahsuloti bo‘lgan sitokin IL-10 darajasining yetarli va bir tekis ifodalanishining muhimligini ta’kidlaydi..

XOTIMA

Qin mikrobiotasi ayollar salomatligida muhim rol o'ynaydigan murakkab ekotizim bo'lib, qin muhiti bilan muvozanatli mutualizm aloqasiga ega. Vaginal mikrobiotsenozning nomutanosibliyi bilan bog'liq bo'lgan eng keng tarqalgan kasallik BV bo'lib, u bilan dunyodagi ayollarning taxminan 40-50% aziyat chekadi.

Reproduktiv traktida "optimal" mikrobiotsenozning mavjudligi fertillikni saqlab qolish uchun muhim deb hisoblanadi va qin disbiozi homiladorlikning salbiy oqibatlari, shu jumladan erta tug'ilish, o'z-o'zidan abort va bepustlik bilan bog'liq. BV JYOYUI, reproduktiv a'zolarining yallig'lanish kasalliklarini amalga oshirish uchun qulay fon yaratadi va akusherlik-ginekologik asoratlarni xavfini oshiradi.

BVning antibakterial terapiyasi vaqt bilan cheklangan muvaffaqiyatni ko'rsatdi, chunki davolanishdan keyin ayollarning 50-60 foizida kasallik qaytalanishi kuzatiladi [2]. Aksariyat tadqiqotchilar retsidivlarni bioplyonkalar va ular ichidagi antibiotiklarga chidamli mikroorganizmlar hosil bo'lishi bilan bog'laydilar. Bundan tashqari, antibakterial preparatlar BVda mikrofloraning barcha vakillari uchun turga xos emas va qin yo'lida "sog'lom" bakteriyalar sonining kamayishiga olib kelishi mumkin. Shu bilan birga, BVni davolashning turli usullari kabi antiseptiklar va bioplenkani parchalovchi vositalardan foydalanish kasallikning qaytalanish chastotasini kamaytirishda alohida samaradorlik ko'rsatmadi [71].

Yuqoridagilar kasallikning polimikrob etiologiyasi va patogenezining o'ziga xos xususiyatlarini hisobga olgan holda adekvat va samarali davolash usullarini izlashni taqozo etadi. Shu munosabat bilan ushbu muammoning mikrobiologik, immunologik va genetik jihatlarini tavsiflovchi tadqiqotlarni o'tkazish BV qaytalanishini bashorat qilish va erta tashxislashning yangi mezonlarini ishlab chiqish, davolash sxemalarini individuallashtirish va turg'un

remissiyanı ta'minlaydigan profilaktika choralari tizimini ishlab chiqish imkonini beradi.

Tadqiqotning birinchi bosqichi klinik-anamnestik, ijtimoiy-xulq-atvor va laboratoriya ko'rsatkichlari parametrlari bo'yicha ma'lumotlarni anketa tahlili orqali BV rivojlanish qonuniyatlarini o'rganishga qaratilgan. Mikroskopiya natijalariga ko'ra, BV bilan kasallangan ayollarning o'rganilayotgan kogortasi ($n=337$) shakllantirildi, uning chastotasi o'rganilayotgan populyatsiyada 33,7% ni tashkil etdi. Taqqoslash uchun qin surtmasining normal turi bo'lgan ayollar guruhi tanlab olindi ($n=281$).

BVning uchrash chastotasi 31-35 va 41-45 yosh guruhidagi ayollar orasida ortib bordi, bu hayz sikli, faol ijtimoiy hayot, kontratseptiv vositalardan uzoq muddat foydalanish, ayol hayotining ushbu davriga xos bo'lgan somatik va ginekologik salomatlikdagi uzilishlar bilan bog'liq bo'lgan tez-tez gormonal o'zgarishlar bilan izohlanadi. TVI ortishi bilan BV xavfi ham ortib bordi. BV bilan og'rigan ayollarning 48,1% da surunkali ichak disfunktsiyasi (surunkali qabziyat, meteorizm) kuzatildi, bu referent guruhga nisbatan deyarli 5 baravar yuqori ($r<0,001$). Bir qator ijtimoiy-xulq-atvor omillari va kontratsepsiya usullari, xususan, zararli oshpazlik odatlarining mavjudligi, noan'anaviy jinsiy amaliyotlardan foydalanish, spermitsidlarni qo'llash va 3-yildan ortiq vaqt davomida BIVni kiyish BVning uchrash chastotasi bilan uzviy bog'liq bo'lib chiqdi. Qin disbiozining rivojlanish ehtimoli kamdan kam hollarda intim gigiyenik tadbirlar o'tkazilganda ($OR=6,50$; $p=0,005$), qinni purkash ($OR=15,02$; $p<0,001$) va qattiq sovun bilan tozalashda ($OR=7,38$; $p<0,001$) sezilarli darajada oshdi. Ma'lumotlarning klinik-statistik tahlili asosida ayollarda BV rivojlanishining xavf shkalasi ishlab chiqildi. Shkala bo'yicha 20 dan yuqori ball to'plash BV rivojlanish xavfining yuqoriligidan dalolat beradi. Yetarli darajada axborotga ega bo'lgan omillar asosida tuzilgan ushbu ball shkalasi BV rivojlanish xavfini dastlabki, laboratoriyadan oldingi baholash uchun foydalanish uchun tavsiya etiladi.

So'rovnomaning ikkinchi muhim jihati BVning akusherlik va ginekologik kasalliklar bilan bog'liqligini o'rganish bo'ldi. Uning BVning erta reproduktiv yo'qotishlari (OR=2,03; $p=0,017$), qog'onoq suvining muddatidan oldin ketishi (OR=2,87; $p<0,001$) va muddatidan oldin tug'ruq (OR=2,01; $p=0,038$) bilan yaqqol bog'liqligi bir qator akusherlik asoratlarini amalga oshirishda qinning nooptimal mikrobiotsenozi muhim rol o'ynashini ko'rsatadi. JYOYUK (OR=5,46; $p<0,001$) va jinsiy a'zolarining yallig'lanish kasalliklari (OR=2,30; $p<0,001$) BV bilan sezilarli darajada bog'liqligi ularning o'zaro bog'liqligini ko'rsatadi, probiotiklarsiz antibakterial terapiyani o'tkazish (OR=1,86; $p=0,036$) ko'pincha disbioz qaytalanishining boshlang'ich nuqtasi bo'lib xizmat qiladi.

Qin mikroflorasi tarkibining buzilishi mikrobiotsenozning deyarli barcha vakillari, birinchi navbatda *G.vaginalis*/*P.bivia*/*Porphyromonas* va *A.vaginae*, obligat anaeroblar *Sneathia*/*Leptotrichia*/*Fusobacterium* spp., *Megasphaera*/*Veillonella*/*Dialister* spp., *Lachnobacterium*/*Clostridium* spp. ($r<0,001$). Laktofloraning nisbiy tarkibi barcha holatlarda OBMning 10% dan kamrog'ini tashkil etdi va fakultativ va obligat anaeroblarning mutlaq va nisbiy tarkibi asosiy guruh ayollarining surtmalarida nazorat ko'rsatkichlariga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'ldi ($r<0,05$).

Sitokinlar ekspressiyasi genetik o'zgarishlar bilan boshqarilishini hisobga olgan holda, biz qin mikroflorasining tabiati va erta retsidivlar sitokin genlarining polimorfizmlari bilan bog'liq bo'lishi mumkin degan farazni ilgari surdik. Olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, BVda qin mikrobiotsenozining molekulyar-biologik turlari sitokin genlari polimorfizmlarining allel variantlarini aniqlash chastotasida sezilarli farqlarga ega. Biz tomonimizdan S/S minor genotipining assotsiatsiyasi aniqlandi (1V- va 1S-guruhlarda $\chi^2=5,5$; $r=0,03$; OR=6,41; 95% CI: 1,36-30,32 va $\chi^2=6,0$; $r=0,03$; OR=6,89; 95% CI: 1,47-32,23 mos ravishda) qin mikrobiotsenozida yaqqol buzilishlar bilan IL-6 genining rs1800795 (G-174C). Ko'rinib turibdiki, S/S genotipi bilan bog'liq yallig'lanish oldi reaksiyasining yetarli darajada namoyon bo'lmasligi qin disbiozining

kuchayishi xavfi bilan shartli patogen mikrofloraning tajovuzkorligi uchun zamin yaratadi.

Mutant A alleli va TNF α geni rs1800629 (G-308A) geterozigot genotipining biroz yetishmovchiligiga qaramay, G/A genotipining sezilarli ustunligi aniqlandi ($\chi^2=4,6$; $r=0,05$; OR=3,06; 95% CI: 1,11-8,46) 1V-guruhda nazorat guruhiga nisbatan. TNF α sitokinining haddan tashqari ekspressiyasi va uning retseptorlarining faollashuvi, bizning fikrimizcha, mavjud disbiotik buzilishlarning kuchayishiga olib keladi, uning past konsentratsiyasi esa protektiv hisoblanadi.

IL-10 genining G rs 1800896 (A-1082G) polimorf alleli bo'yicha genotiplarning sezilarli darajada yuqori uchrash chastotasi 1V- va 1S-guruhlarda (G/G bo'yicha 1V-guruhda $\chi^2=4,8$; $r=0,05$; OR=3,38; 95% CI: 1,14-10,05 va 1S-guruhda G/A bo'yicha $\chi^2=5,2$; $r=0,03$; OR=2,59; 95% CI: 1,14-5,89) ni tashkil etdi. Biz aniqlagan G/G va G/A genotiplarining qin mikrobiotsenozidagi chuqur buzilishlar bilan bog'liqligi G alleli ekspressiyasi bilan indutsirlangan IL-10 giperproduksiyasi adekvat immun javobning rivojlanishini cheklashi mumkin, deb taxmin qilishga asos bo'ladi. Shunday qilib, biz obligat-anaerob bakteriyalar ustunligi bilan ifodalangan anaerob disbioz va IL-6 (G-174C) genining S/S genotipi, TNF α (G-308A) genining G/A genotipi, IL-10 (A-1082G) genining G/G va G/A genotiplari bilan ifodalangan aralash disbiozning aniq assotsiatsiyasini aniqladik. Mikrobiotsenozning "chuqur" buzilishlarining o'rganilgan sitokin genlari polimorfizmlari bilan bog'liqligi o'rganilgan sitokin genlari polimorfizmlarining jinsiy a'zolar infeksiya-yallig'lanish kasalliklarining salbiy oqibatlari bilan bog'liqligi ko'rib chiqilgan tadqiqot natijalari bilan mos keladi [70; b.46-48, 202; b.627].

Uchta salbiy polimorfizmning kombinatsiyalangan mavjudligi faqat 1V- (3 holat - 9,1%) va 1S-guruhlarida (2 holat - 6,4%) aniqlandi. Ikkita noxush genotiplarning kombinatsiyasi 1V- (15,2%) va 1S-guruhlarda (16,1%) nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada ko'proq aniqlandi ($r<0,05$), ammo 1A-

guruhdan sezilarli darajada farq qilmadi. BV qaytalanish holatlarida ko‘pincha uchdan bir holatgacha (1A-guruhda - 2 (33,3%), 1V-guruhda - 4 (33,3%), 1S-guruhda - 4 (30,7%) ikkita salbiy genotip -308A TNF α (rs1800629) va -1082G IL-10 (rs1800896) kombinatsiyasi mavjud edi.

Xulosa qilib aytganda, bakterial vaginoz (BV) bilan bog‘liq eng muhim omillar ayolning yoshi ≥ 35 (OR=3,90), TVI ≥ 25 (OR=10,96), funksional qabziyat mavjudligi (OR=9,08), jinsiy (OR=11,78) va intim gigiyenaga e‘tiborsizlik (OR=6,50), ayniqsa, sprinsevdan foydalanish (OR=15,02) ($r < 0,001$) hisoblanadi. BVning erta reproduktiv yo‘qotishlar (OR=2,03), homila oldi suvining muddatidan oldin ketishi (OR=2,87) va anamnezda muddatidan oldin tug‘ruqlar (OR=2,01) bilan yaqqol bog‘liqligi ($r < 0,05$) homiladorlikdan oldin va homiladorlik davrida BV profilaktikasining muhimligini asoslaydi. BV prediktorlarining ahamiyatlilik shkalasi laboratoriyadan oldingi tashxislash bosqichida BVda xavf kontingentini tabaqalashtirish imkonini beradi.

Obligat-anaerob bakteriyalar ustunligi bilan ifodalangan anaerob disbioz va ifodalangan aralash disbioz IL-6 (G-174C) genining C/C genotiplarini tashish bilan bog‘liq ($\chi^2=5,5$; $r=0,03$; OR=6,41; 95% CI: 1,36-30,32 va $\chi^2=6,0$; $r=0,03$; OR=6,89; 95% CI: 1,47-32,23), TNF α (G-308A) geni G/A ($\chi^2=4,3$; $r=0,05$; OR=2,77; 95% CI: 1,06-7,27 - anaerob disbioz), G/G ($\chi^2=4,8$; $r=0,05$; OR=3,38; 95% CI: 1,14-10,05 - anaerob disbioz) va G/A ($\chi^2=5,2$; $r=0,03$; OR=2,59; 95% CI: 1,14-5,89 - aralash disbioz) IL-10 (A-1082G) geni. BV qaytalanishining deyarli barcha holatlarida (93,6%) IL-10 geni rs1800896 (A-1082G) polimorfizmi G alleli genotiplarining mavjudligi ushbu markerning kasallik qaytalanishi shakllanishida muhim rol o‘ynashini ta’kidlaydi. Qin ajralmasidagi IL-6 konsentratsiyasi IL-6 (G-174C) geni polimorfizmining mavjudligiga bog‘liq emas, TNF α ning mahalliy konsentratsiyasi TNF α (G-308A) geni polimorfizmiga ($r < 0,01$) va IL-10 - IL-10 (A-1082G) geniga ($r < 0,05$) sezilarli darajada bog‘liq.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Анкирская А.С., Муравьева В.В. Интегральная оценка состояния микробиоценоза влагалища. Диагностика оппортунистических вагинитов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 1. – С. 69-76.

2. Абдиева Ш.К., Насимова Н.Р. Исследование особенностей микробиоценоза влагалища у женщин с выпадением половых органов // Журнал вестник врача. – 2020. – № 4 (97). – С. 133-138.

3. Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Овчинникова В.В. Рецидивирующий бактериальный вагиноз – возможность увеличения продолжительности ремиссии // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 83–88.

4. Баринов С.В., Охлопков В.А., Тирская Ю.И. и др. Микрофлора половых путей мужчин–партнеров женщин с бактериальным вагинозом и ее роль в развитии рецидивов данного заболевания // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – № 5 (3). – С. 66–76.

5. Белоусова В.С., Свитич О.А., Тимохина Е.В. и др. Полиморфизм генов цитокинов IL-1 β , TNF, IL-1RA и IL-4 повышает риск развития преждевременных родов // Биохимия. – 2019. – Т. 84, № 9. – С. 1281-1288.

6. Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П. и др. Бесплодие на фоне хронического эндометрита и вагинального дисбиоза: опыт предимплантационной подготовки // Медицинский совет. – 2020. – № 3. – С. 115–121.

7. Будиловская О.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н. и др. Видовое разнообразие вагинальных лактобацилл в норме и при дисбиотических состояниях // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 2. – С. 24–32.

8. Бурменская О.В., Байрамова Г.Р., Непша О.С. и др. Видовой состав лактобактерий при неспецифических вагинитах и бактериальном

вагинозе и его влияние на локальный иммунитет // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 1. – С. 41–45.

9. Ворошилина Е.С., Зорников Д.Л., Плотко Е.Э. Нормальное состояние микробиоценоза влагалища: оценка с субъективной, экспертной и лабораторной точек зрения // Вестник РГМУ. – 2017. – № 2. – С. 42–46.

10. Габидуллина Р.И., Багирли Р.Р., Шарапова А.М. и др. Влияние пролонгированного режима КОК на состояние вагинальной среды женщин // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 4. – С. 77-80.

11. Гладышева И.В., Черкасов С.В. Коринебактерии вагинального микробиома – потенциальные патогены или перспективные пробиотики? // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. – 2019. – № 3. – С. 1-17.

12. Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Состав микробиоценоза репродуктивного тракта женщин при бесплодии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2020. – № 97 (1). – С. 26–31.

13. Гончарова И.А., Брагина Е.Ю., Жалсанова И.Ж. и др. Эффект полиморфизма генов IL10 (rs1800872) и CXCL10 (rs4386624, rs4256246) в развитии инфекционных заболеваний вирусной и бактериальной природы // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2019. – № 5 (4). – С. 32-43.

14. Гордеева Л.А., Оскорбина О.С., Воронина Е.Н. и др. Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с невынашиванием беременности // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 585-596.

15. Джафарова Т.С. Нуклеотидный полиморфизм гена интерлейкина – 10 в позиции 1082 A/G у новорожденных с некротическим энтероколитом // Вестник новых медицинских технологий. – 2020. – Т. 27, № 3. – С. 38–41.

16. Дикке Г.Б. Значение оральной контрацепции в профилактике рецидивов бактериального вагиноза и снижении риска воспалительных

заболеваний органов малого таза // Проблемы репродукции. – 2017. – № 23 (4). – С. 32-36.

17. Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графова Е.Д., Завьялова С.А. Структура инфекционной патологии влагалища и шейки матки у женщин в I триместре беременности // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 1. – С. 69.

18. Дрождина М.Б. Влагалищная микробиота, иммунный ответ и некоторые инфекции, передаваемые половым путем: механизмы взаимодействия и регуляции влагалищной экосистемы // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – № 19 (6). – С. 926–933.

19. Зорников Д.Л., Тумбинская Л.В., Ворошила Е.С. Взаимосвязь отдельных видов лактобацилл с суммарной долей лактофлоры в вагинальном микробиоценозе и группами условно-патогенных микроорганизмов, ассоциированных с дисбиозом влагалища // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2015. – № 4 (55). – С. 99-105.

20. Казакова А.В., Уварова Е.В., Безрукова А.А., Овчинникова А.О. Прогнозирование воспалительных заболеваний вульвы и влагалища у девочек в зависимости от стадии полового развития // Аспирантский вестник Поволжья. – 2019. – № 1-2. – С. 47-53.

21. Карапетян Т.Э., Ломова Н.А., Кесова М.И. Диагностическая значимость маркеров воспаления в отделяемом цервикального канала у беременных с бактериальным вагинозом // Гинекология. – 2018. – № 20 (1). – С. 71–74.

22. Карахалис Л.Ю., Пономарева Ю.С. Состояние микробиоценоза влагалища в перименопаузальный период // Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. – 2022. – № 1. – С. 66–69.

23. Кира Е.Ф., Коршакова Н.Ю. Открытое рандомизированное плацебо-контролируемое изучение эффективности и безопасности

монотерапии бактериального вагиноза вагинальным применением молочной кислоты // Акушерство и гинекология. – 2018. – № 5. – С. 96-101.

24. Кира Е.Ф., Халтурина Ю.В. Микробиоценоз и локальный иммунологический статус влагалища // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 8. – С. 26-31.

25. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Российское общество акушеров-гинекологов, 2019. – 56 с.

26. Крысанова А.А. *Gardnerella vaginalis*: генотипическое и фенотипическое разнообразие, факторы вирулентности и роль в патогенезе бактериального вагиноза // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 1. – С. 59–68.

27. Костюк С.А., Шиманская И.Г., Руденкова Т.В. и др. Изучение видового состава микрофлоры слизистых урогенитального тракта у пациенток с бактериальным вагинозом и их половых партнеров // Медицинские новости. – 2015. – № 5. – С. 46–50.

28. Кублинский К.С., Уразова О.И., Новицкий В.В., Куценко И.Г. Полиморфизм генов цитокинов при генитальном эндометриозе // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2018. – № 104 (3). – С.368-382.

29. Купина А.Д., Петров Ю.А., Оздоева И.М. Кишечный и влагалищный микробиоценоз и его влияние на репродуктивное здоровье женщины // Доктор.Ру. – 2021. – № 20 (1). – С. 73–77.

30. Летуновская А.Б., Серов В.Н., Донников А.Е. Состояние микробиоценоза влагалища у женщин репродуктивного возраста на фоне различных методов контрацепции // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 2. – С. 13–18.

31. Лобанова Е.Н., Комзин К.В., Соловьева М.И. и др. Особенности микробиоценоза влагалища при различных клинических вариантах невынашивания беременности // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2019. – № 13 (1). – С. 13–19.

32. Марянян А.Ю., Слепченко В.В., Рашидова М.А. и др. Современные представления об особенностях микробиоценоза влагалища у ВИЧ-позитивных женщин фертильного возраста // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 12. – С. 12-17.

33. Махова Т.И., Румянцева Т.А., Гуцин А.Е., Акимкин В.Г. Ассоциация инфекций, передаваемых половым путем, и различных нарушений вагинальной микробиоценоза среди женщин репродуктивного возраста // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – № 19 (2). – С. 181-186.

34. Мухамедов И.М., Халдарбекова Г.З. Индегенные лактобактерии вагинального микробиома у женщин фертильного возраста // Журнал биомедицины и практики. – 2023. – № 1 (2). – С. 23–30.

35. Назарова В.В., Шипицына Е.В., Шалепо К.В., Савичева А.М. Бактериальные сообщества, формирующие микроэкосистему влагалища в норме и при бактериальном вагинозе // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 6. – С. 30–43.

36. Назарова В.В., Шипицына Е.В., Герасимова Е.Н., Савичева А.М. Критерии диагностики бактериального вагиноза с использованием теста Фемофлор-16 // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 57–67.

37. Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б., Федотова А.В. Бактериальный вагиноз как типичная биопленочная инфекция // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – № 18 (4). – С. 97-100.

38. Павлова А.А., Долгушина Н.В., Донников А.Е. и др. Оценка экспрессии и полиморфизма генов цитокинов как предикторов

хронического вульвовагинита, ассоциированного с аллергическим воспалением // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 64-70.

39. Питиримова Л.Н., Гумилевский Б.Ю., Загороднева Е.А. Особенности аллельного полиморфизма генов интерлейкинов и цитокиновый баланс женщин с невынашиванием беременности // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 33-38.

40. Плахова К.И. Изучение роли полиморфизма генов, кодирующих цитокины, в развитии осложнений урогенитальной хламидийной инфекции у женщин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 4. – С. 44-51.

41. Погосян Ш.М., Межевитинова Е.А., Абакарова П.Р. и др. Профиль экспрессии генов иммунного ответа во влагалище женщин при комплексной терапии рецидивирующего вульвовагинального кандидоза // Гинекология. – 2017. – № 19 (3). – С. 49-54.

42. Подгорная А.В., Махмудходжаев А.Ш. Влияние беременности на биоценоз влагалища // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – № 11 (3). – С. 43-49.

43. Прилепская В.Н., Летуновская А.Б., Донников А.Е. Микробиоценоз влагалища и полиморфизм генов цитокинов как маркер здоровья женщины (обзор литературы) // Гинекология. – 2015. – № 17 (2). – С. 4–13.

44. Рищук С.В., Кахиани Е.И., Россолько Д.С. и др. Урогенитальная эндогенная бактериальная инфекция и системная энзимотерапия // Медицинский совет. – 2016. – № 17. – С. 124-132.

45. Сергеева А.В., Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И. и др. Состояние влагалищного биоценоза как фактор риска возникновения различных вариантов преждевременных родов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – № 19 (1). – С. 51-57.

46. Синякова А.А., Шипицына Е.В., Будиловская О.В., и др. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68, № 2. – С. 59-70.

47. Соколова Т.М., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Макаров К.Ю. Опыт применения нового комбинированного препарата для лечения урогенитальных инфекций // Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 2. – С. 68-72.

48. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Казенашев В.В. Ключевые аспекты терапии бактериального вагиноза // Доктор Ру. – 2020. – № 19 (8). – С. 86-90.

49. Уруймагова А.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др. Эффективность и приемлемость двухэтапной терапии рецидивирующего бактериального вагиноза // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 11. – С. 202-212.

50. Чеботарева Ю.Ю. Проблемы диагностики и лечения бактериального вагиноза в активном репродуктивном возрасте // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – № 4 (3). – С. 218-224.

51. Шамсиева М.Ш., Негмаджанов Б.Б., Насимова Н.Р., Жалолова И.А. Применение теста Фемофлор-16 для оценки микробиоценоза влагалища у женщин с воспалительными заболеваниями половых органов // Журнал репродуктивного здоровья и уронефрологических исследований. – 2023. – № 4 (1). – С. 59-62.

52. Шефер В.В., Крутова В.А., Чуприненко Л.М., Соболев Т.В., Подмогильный Н.Н. Особенности течения и тактики ведения пациенток с диспластическими состояниями шейки матки на фоне нарушения микробиоценоза влагалища // Кубанский научный медицинский вестник. – 2018. – № 25 (2). – С. 149-155.

53. Шипицына Е.В., Хуснутдинова Т.А., Рыжкова О.С. и др. Микробиологические, поведенческие и клинико-анамнестические предикторные факторы бактериального вагиноза у женщин с выделениями // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 3. – С. 32–42.

54. Шипицына Е.В., Хуснутдинова Т.А., Рыжкова О.С. и др. Сравнение эффективности диагностики бактериального вагиноза по клиническим признакам с результатами лабораторных исследований // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. 65, № 4. – С. 76–82.

55. Щербо С.Н., Щербо Д.С., Тищенко А.Л. и др. Генетическая предрасположенность и устойчивость к некоторым инфекционным заболеваниям. II. Инфекции, передаваемые половым путем // Медицинский алфавит. – 2020. – № 5. – С. 5–8.

56. Юлдашева Ф.И., Закирова Н.И., Самиева Г.У. Особенности дисбиоза влагалищной микробиоценоза при гинекологических заболеваниях // Проблемы биологии и медицины. – 2022. – № 3 (136). – С. 306-310.

57. Юсупова Н.А., Негмаджонов Б.Б., Бердиярова Ш.Ш. Роль сбалансированной микрофлоры в поддержании гомеостаза влагалища // Достижения науки и образования. – 2020. – № 14 (68). – С. 73-76.

58. Achilles S.L., Austin M.N., Meyn L.A., et al. Impact of contraceptive initiation on vaginal microbiota // Am J Obstet Gynecol. – 2018. – № 218 (622). – P. 1-10.

59. Afifirad R., Darb Emamie A., Golmoradi Zadeh R., et al. Effects of pro/prebiotics alone over pro/prebiotics combined with conventional antibiotic therapy to treat bacterial vaginosis: a systematic review // Int J Clin Pract. – 2022. – № 2022. – P. 4774783.1-16.

60. Allen N.G., Edupuganti L., Edwards D.J., et al. The vaginal microbiome in women of reproductive age with healthy weight versus overweight/obesity // Obesity (Silver Spring). – 2022. – № 30 (1). – P. 142-152.

61. Amabebe E., Anumba D.O.C. The Vaginal microenvironment: the physiologic role of lactobacilli // *Front Med.* – 2018. – № 5 (181). – P. 1-11.

62. Amabebe E., Anumba D.O.C. Psychosocial stress, cortisol levels, and maintenance of vaginal health // *Front Endocrinol.* – 2018. – № 9 (568). – P. 1-11.

63. Amegashie C.P., Gilbert N.M., Peipert J.F., et al. Relationship between Nugent score and vaginal epithelial exfoliation // *PLoS ONE.* – 2017. – №12 (5). – P. e0177797.1-11.

64. Amin M.E., Azab M., Hanora A., et al. Compositional changes in the vaginal bacterial microbiome of healthy pregnant women across the three gestational trimesters in Ismailia, Egypt // *Microorganisms.* – 2023. – № 11 (139). – P. 1-18.

65. Ansari A., Son D., Hur Y.M., et al. Lactobacillus probiotics improve vaginal dysbiosis in asymptomatic women // *Nutrients.* – 2023. – № 15. – P. 1862.1-18.

66. Artym J., Zimecki M. Antimicrobial and prebiotic activity of lactoferrin in the female reproductive tract: a comprehensive review // *Biomedicines.* – 2021. – № 9. – P. 1940.1-29.

67. Babapour N., Mehramiz M., Rastgar Moghadam A., et al. Association of TNF-308 G>A polymorphism located in tumor necrosis factor a with the risk of developing cervical cancer and results of pap smear // *J Cell Biochem.* – 2019. – № 120 (4). – P. 5444-5448.

68. Balkus J.E., Srinivasan S., Anzala O., et al. Impact of periodic presumptive treatment for bacterial vaginosis on the vaginal microbiome among women participating in the preventing vaginal infections trial // *J Infect Dis.* – 2017. – № 215 (5). – P. 723-731.

69. Bilardi J, Walker S, Mooney-Somers J, Temple-Smith M, McNair R, Bellhouse C, et al. Women's Views and Experiences of the Triggers for Onset of

Bacterial Vaginosis and Exacerbating Factors Associated with Recurrence. PLoS One. 2016;11(3):e0150272.

70. Bradley F., Birse K., Hasselrot K., et al. The vaginal microbiome amplifies sex hormone-associated cyclic changes in cervicovaginal inflammation and epithelial barrier disruption // Am J Reprod Immunol. – 2018. – № 80 (1). – P. e12863.1-8.

71. Bradshaw C.S., Sobel J.D. Current treatment of bacterial vaginosis-limitations and need for innovation // J Infect Dis. – 2016. – № 214 (1). – P. 14-20.

72. Brookheart R.T., Lewis W.G., Peipert J.F., et al. Association between obesity and bacterial vaginosis as assessed by Nugent score // Am J Obstet Gynecol. – 2019. – № 220 (5). – P. 1-18.

73. Brotman R.M., He X., Gajer P., et al. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study // BMC Infect Dis. – 2014. – № 14 (471). – P. 1-11.

74. Brown R.G., Al-Memar M., Marchesi J.R., et al. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes // Transl Res. – 2019. – № 207. – P. 30-43.

75. Budilovskaya O.V., Shipitsina E.V., Spasibova E.V., et al. Differential expression of local immune response genes in the vagina: Implication for the diagnosis of vaginal infections // Bull Exp Biol Med. – 2020. – № 168 (5). – P. 646-650.

76. Campisciano G., Zanotta N., Licastro D., et al. In vivo microbiome and associated immune markers: new insights into the pathogenesis of vaginal dysbiosis // Sci Rep. – 2018. – № 8. – P. 2307.1-9.

77. Castro J., Rosca A.S., Cools P., et al. Gardnerella vaginalis enhances Atopobium vaginae viability in an in vitro model // Front Cell Infect Microbiol. – 2020. – № 10 (83) – P. 1-9.

78. Chao X-P., Sun T-T., Wang S., et al. Correlation between the diversity of vaginal microbiota and the risk of high-risk human papillomavirus infection // *Int J Gynecol Cancer*. – 2019. – № 29. – P. 28-34.

79. Chen Y., Hu Y., Song Z. The association between interleukin-6 gene -174G/C single nucleotide polymorphism and sepsis: an updated meta-analysis with trial sequential analysis // *BMC Med Genet*. – 2019. – № 20 (35). – P. 1-12.

80. Chen T., Lin Y-X., Zha Y., et al. A low-producing haplotype of interleukin-6 disrupting CTCF binding is protective against severe COVID-19 // *mBio*. – 2021. – № 12 (5). – P. e01372-21.1-18.

81. Ceccarani C., Foschi C., Parolin C., et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections // *Sci Rep*. – 2019. – № 9(1). – P.14095.

82. Crann S.E., Cunningham S., Albert A., et al. Vaginal health and hygiene practices and product use in Canada: a national cross-sectional survey // *BMC Womens Health*. – 2018. – № 18 (52). – P. 1-8.

83. De Seta F., Campisciano G., Zanotta N., et al. The vaginal community state types microbiome-immune network as key factor for bacterial vaginosis and aerobic vaginitis // *Front Microbiol*. – 2019. – № 10. – P. 2451.1-8.

84. Dols J.A., Molenaar D., van der Helm J.J., et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by *Lactobacillus* abundance and species diversity // *BMC Infect Dis*. – 2016. – № 16 (180). – P. 1-13.

85. Doyle R., Gondwe A., Fan Y-M., et al. A *Lactobacillus*-deficient vaginal microbiota dominates postpartum women in rural Malawi // *Appl Environ Microbiol*. – 2018. – № 84 (6). – P. e02150-17.1-12.

86. Dunlop A.L., Knight A.K., Satten G.A., et al. Stability of the vaginal, oral, and gut microbiota across pregnancy among African American women: the effect of socioeconomic status and antibiotic exposure // *Peer J*. – 2019. – № 7 – P. e8004.1-27.

87. Dunlop A.L., Satten G.A., Hu Y.J., et al. Vaginal microbiome composition in early pregnancy and risk of spontaneous preterm and early term birth among African american women // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2021. – № 11. – P. 641005.1-19.

88. Fan W., Kan H., Liu H.Y., et al. Association between human genetic variants and the vaginal bacteriome of pregnant women // *mSystems.* – 2021. – № 6 (4). – P. e0015821.1-18.

89. France M.T., Mendes-Soares H., Forney L.J. Genomic comparisons of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus iners* reveal potential ecological drivers of community composition in the vagina // *Appl Environ Microbiol.* – 2016. – № 82. – P. 7063-7073.

90. Francis S.C., Crucitti T., Smekens T., et al. The vaginal microbiota among adolescent girls in Tanzania around the time of sexual debut // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – № 10. – P. 305.

91. Fettweis J.M., Serrano M.G., Brooks J.P., et al. The vaginal microbiome and preterm birth // *Nat Med.* – 2019. – № 25 (6). – P. 1012-1021.

92. Freitas A.C., Hill J.E. Quantification, isolation and characterization of *Bifidobacterium* from the vaginal microbiomes of reproductive aged women // *Anaerobe.* – 2017. – № 47. – P. 145-156.

93. Genc M.R., Onderdonk A. Endogenous bacterial flora in pregnant women and the influence of maternal genetic variation // *BJOG.* – 2011. – № 118(2). – P. 154-163.

94. Gilbert N.M., Lewis W.G., Guocai L., et al. *Gardnerella vaginalis* and *Prevotella bivia* trigger distinct and overlapping phenotypes in a mouse model of bacterial vaginosis // *J Infect Dis.* – 2019. – № 220 (7). – P. 1099-1108.

95. Gondwe T., Ness R., Totten P.A., et al. Novel bacterial vaginosis-associated organisms mediate the relationship between vaginal douching and pelvic inflammatory disease // *Sex Transm Infect.* – 2020. – № 96. – P. 439-444.

96. Hall R.A., Noverr M.C. Fungal interactions with the human host: exploring the spectrum of symbiosis // *Curr Opin Microbiol.* – 2017. – № 40. – P. 58-64.

97. He Y., Niu X., Wang B., et al. Evaluation of the inhibitory effects of *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus crispatus* on the adhesion of seven common lower genital tract infection-causing pathogens to vaginal epithelial cells // *Front Med.* – 2020. – № 7. – P. 284.

98. Hesham H., Mitchell A.J., Bergerat A., et al. Impact of vaginal douching products on vaginal *Lactobacillus*, *Escherichia coli* and epithelial immune responses // *Sci Rep.* – 2021. – № 11. – P. 23069.

99. Janulaitiene M., Gegzna V., Baranauskiene L., et al. Phenotypic characterization of *Gardnerella vaginalis* subgroups suggests differences in their virulence potential // *PLoS One.* – 2018. – № 13(7). – P. e0200625.

100. Jespers V., van de Wijgert J., Cools P., et al. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus vaginalis* for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women // *BMC Infect Dis.* – 2015. – № 15 (115). – P. 1-14.

101. Jespers V., Hardy L., Buyze J., et al. Association of sexual debut in adolescents with microbiota and inflammatory markers // *Obstet Gynecol.* – 2016. – № 128 (1). – P. 22-31.

102. Jovanovic-Malinovska R., Kuzmanova S., Winkelhausen E. Oligosaccharide profile in fruits and vegetables as sources of prebiotics and functional foods // *International Journal of Food Properties.* – 2014. – № 17 (5). – P. 949-965.

103. Kadosh D., Mundodi V. A Re-evaluation of the relationship between morphology and pathogenicity in *Candida* species // *J Fungi (Basel).* – 2020. – № 6 (13). – P. 1-8.

104. Kell D.B., Heyden E.L., Pretorius E. The biology of lactoferrin, an iron-binding protein that can help defend against viruses and bacteria // *Front Immunol.* – 2020. – № 11 (1221). – P. 1-15.

105. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review // *Am J Obstet Gynecol.* – 2013. – № 209 (6). – P. 505-523.

106. Kumar S., Kumari N., Talukdar D., et al. The vaginal microbial signatures of preterm birth delivery in Indian women // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2021. – № 11. – P. 622474.1-18.

107. Laghi L., Zagonari S., Patuelli G., et al. Vaginal metabolic profiles during pregnancy: changes between first and second trimester // *PLoS ONE.* – 2021. – № 16 (4). – P. e0249925.1-11.

108.

L

i W., Ma Z.S. Dominance network analysis of the healthy human vaginal microbiome not dominated by *Lactobacillus* species // *Comput Struct Biotechnol J.* – 2020. – № 18. – P. 3447-3456.

109. Linhares I. M., Summers P. R., Larsen B., Giraldo P. C., Witkin S. S. Contemporary perspectives on vaginal pH and lactobacilli. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011;204:120.e1–120.e5.

110. Liu H., Lyu D., Zhang Y., et al. Association between the IL-6 rs1800795 polymorphism and the risk of cervical cancer: A meta-analysis of 1210 cases and 1525 controls // *Technol Cancer Res Treat.*–2017.–№ 16 (5).–P.662-667.

111. Macklaim J.M., Fernandes A.D., Di Bella J.M., et al. Comparative meta-RNA-seq of the vaginal microbiota and differential expression by *Lactobacillus iners* in health and dysbiosis // *Microbiome.* –2013. – № 1 (12). – P. 1-11.

112. Mackelprang R.D., Scoville C.W., Cohen C.R., et al. Toll-like receptor gene variants and bacterial vaginosis among HIV-1 infected and uninfected African women // *Genes Immun.* – 2015. – № 16 (5). – P. 362-365.

113. Mehta S.D., Nannini D.R., Otieno F., et al. Host genetic factors associated with vaginal microbiome composition in Kenyan women // *mSystems.* – 2020. – № 5 (4). – P. e00502-20.

114. Mendes-Soares H., Suzuki H., Hickey R.J., Forney L.J. Comparative functional genomics of *Lactobacillus* spp. reveals possible mechanisms for specialization of vaginal lactobacilli to their environment // *Journal of Bacteriology.* – 2014. – № 196. – P. 1458-1470.

115. Mendling W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S., Prasauskas V. An update on the role of *Atopobium vaginae* in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review // *Arch Gynecol Obstet.* – 2019. – № 300. – P. 1-6.

116. Moncla BJ, Chappell CA, Debo BM, Meyn LA. The effects of hormones and vaginal microflora on the glycome of the female genital tract: cervical-vaginal fluid. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158687.

117. Moosa Y., Kwon D., de Oliveira T., Wong E.B. Determinants of vaginal microbiota composition // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – № 10 (467). – P. 1-9.

118. Muzny C.A., Laniewski P., Schwebke J.R., Herbst-Kralovetz M.M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis // *Curr Opin Infect Dis.* – 2020. – № 33 (1). – P. 59-65.

119. Nisha K., Antony B., Udayalaxmi J. Comparative analysis of virulence factors and biotypes of *Gardnerella vaginalis* isolated from the genital tract of women with and without bacterial vaginosis // *Indian J Med Res.* – 2019. – № 149 (1). – P. 57-61.

120. Noda-Nicolau N.M., Silva Md.C., Bento G.F.C., et al. Cervicovaginal levels of human beta defensins during bacterial vaginosis // PLoS ONE. – 2021. – № 16 (12). – P. e0260753.

121. Noormohammadi M., Eslamian G., Kazemi S.N., et al. Association of dietary glycemic index, glycemic load, insulin index, and insulin load with bacterial vaginosis in Iranian women: A case-control study // Infect Dis Obstet Gynecol. – 2022. – № 2022 (1225544). – P. 1-8.

122. Nye M.B., Harris A.B., Pherson A.J., Cartwright C.P. Prevalence of Mycoplasma genitalium infection in women with bacterial vaginosis // BMC Womens Health. – 2020. – № 20 (62). – P. 1-5.

123. Peebles K., Velloza J., Balkus J.E., et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: A systematic review and meta-analysis // Sex Transm Dis. – 2019. – № 46 (5). – P. 304-311.

124. Peebles K., Kiweewa F.M., Palanee-Phillips T., et al. Elevated risk of bacterial vaginosis among users of the copper intrauterine device: a prospective longitudinal cohort study // Clin Infect Dis. – 2021. – № 73. – P. 513-520.

125. Plesniarski A., Siddik A.B., Su R.C. The microbiome as a key regulator of female genital tract barrier function // Front Cell Infect Microbiol. – 2021. – № 11. – P. 790627.

126. Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Fairley C.K., et al. Sexual practices have a significant impact on the vaginal microbiota of women who have sex with women // Clinical Trial Sci Rep. – 2019. – № 9 (1). – P. 19749.

127. Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Doyle M., et al. A prospective, open-label pilot study of concurrent male partner treatment for bacterial vaginosis // mBio. – 2021. – № 12 (5). – P. e02323-21.

128. Poole J., Day C.J., von Itzstein M., et al. Glycointeractions in bacterial pathogenesis // Nat Rev Microbiol. – 2018. – № 16 (7). – P. 440-452.

129. Rai H., Colleran R., Cassese S., et al. Association of interleukin 6 - 174 G/C polymorphism with coronary artery disease and circulating IL-6 levels: a systematic review and meta-analysis // *Inflamm Res.* – 2021. – № 70 (10-12). – P. 1075-1087.

130. Ravel J., Gajer P., Abdo Z., et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2011. – № 108. – P. 4680-4687.

131. Romero R., Hassan S.S., Gajer P., et al. The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term // *Microbiome.* – 2014. – № 2 (18). – P. 1-15.

132. Rosen E.M., Martin C.L., Siega-Riz A.M., et al. Is prenatal diet associated with the composition of the vaginal microbiome? // *Paediatr Perinat Epidemiol.* – 2022. – № 36 (2). – P. 243-253.

133. Sabo M.C., Balkus J.E., Richardson B.A., et al. Association between vaginal washing and vaginal bacterial concentrations // *PLoS ONE.* – 2019. – № 14 (1). – P. e0210825.

134. Serrano M.G., Parikh H.I., Brooks J.P., et al. Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy // *Nat Med.* – 2019. – № 25 (6). – P. 1001-1011.

135. Sharma V., Sonkar S.C., Singhal P., et al. Functional impact of allelic variations/haplotypes of TNF- α on reproductive tract infections in Indian women // *Sci Rep.* – 2021. – № 11. – P. 627.

136. Shivakoti R., Tuddenham S., Caulfield L.E., et al. Dietary macronutrient intake and molecular-bacterial vaginosis: Role of fiber // *Clin Nutr.* – 2020. – № 39 (10). – P. 3066-3071.

137. Si J., You H.J., Yu J., et al. Prevotella as a hub for vaginal microbiota under the influence of host genetics and their association with obesity // *Cell Host Microbe.* – 2017. – № 21. – P. 97-105.

138. Sobel J.D., Kaur N., Woznicki N.A., et al. Prognostic indicators of recurrence of bacterial vaginosis // *J Clin Microbiol.* – 2019. – № 57 (5). – P. e00227-19.

139. Song S.D., Acharya K.D., Zhu J.E., et al. Daily vaginal microbiota fluctuations associated with natural hormonal cycle, contraceptives, diet, and exercise // *mSphere.* – 2020. – № 5 (4). – P. e00593-20.

140. Sun H., Yamada P., Paetow A., et al. A randomized controlled trial of the effects of whole grains versus refined grains diets on the microbiome in pregnancy // *Sci Rep.* – 2022. – № 12. – P. 7509.

141. Tachedjian G., O'Hanlon D.E., Ravel J. The implausible "in vivo" role of hydrogen peroxide as an antimicrobial factor produced by vaginal microbiota // *Microbiome.* – 2018. – № 6 (29). – P. 1-5.

142. Tamarelle J., Shardell M., Ravel J., Brotman R. Factors associated with incidence and spontaneous clearance of molecular-bacterial vaginosis: Results from a longitudinal frequent-sampling observational study // *Sex Trans Dis.* – 2022. – № 49 (9). – P. 649-656.

143. Taylor B.D., Totten P.A., Astete S.G., et al. Toll-like receptor variants and cervical *Atopobium vaginae* infection in women with pelvic inflammatory disease // *Am J Reprod Immunol.* – 2018. – № 79 (2). – P. 1-17.

144. Tortelli B.A., Lewis W.G., Allsworth J.E., et al. Associations between the vaginal microbiome and *Candida* colonization in women of reproductive age // *Am J Obstet Gynecol.* – 2020. – № 222 (5). – P. 1-17.

145. Tuddenham S., Ghanem K.G., Caulfield L.E., et al. Associations between dietary micronutrient intake and molecular-bacterial vaginosis // *Reprod Health.* – 2019. – № 16. – P. 151.

146. Vodstrcil L.A., Twin J., Garland S.M., et al. The influence of sexual activity on the vaginal microbiota and *Gardnerella vaginalis* clade diversity in young women // *PLoS ONE.* – 2017. – № 12 (2). – P. e0171856.

147. Wang Sh., Ding Z., Tang J., Li G. The association of interleukin-6 gene polymorphism and risk of colorectal cancer in Chinese patients // Transl Cancer Res. – 2018. – № 7 (2). – P. 401-410.

148. Yang J., Wang Y., Zhang S., et al. The association of TNF- α promoter polymorphisms with genetic susceptibility to cervical cancer in a chinese han population // Int J Gen Med. – 2022. – № 15. – P. 417-427.

149. Zozaya M., Ferris M.J., Siren J.D., et al. Bacterial communities in penile skin, male urethra, and vaginas of heterosexual couples with and without bacterial vaginosis // Microbiome. – 2016. – № 4 (16). – P. 1-10.