

Молекулярно-імунологічні механізми впливу хронічних вульвовагінальних і цервікальних інфекцій на репродуктивну функцію жінок: оптимізація патогенетичної терапії з використанням озонотерапії

А. Д. Вітюк^{1,2}, С. В. Нагірняк¹

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

²Приватний заклад вищої освіти «Академія Добробут», м. Київ

Безпліддя, асоційоване з хронічними вульвовагінальними та цервікальними інфекціями, супроводжується дисбіозом, персистенцією біоплівок і хронічним запаленням, що погіршує фертильність.

Мета дослідження: проаналізувати молекулярно-імунологічні зміни при хронічних інфекціях нижніх статевих шляхів і оцінити ефективність озонотерапії як патогенетичного ад'юванта комплексної терапії безпліддя.

Локальні процедури виконували у вигляді вагінальних інстиляцій озонованого фізіологічного розчину (концентрація озону 5–10 мг/л; 50–100 мл; експозиція 10–15 хв; курс 8–10 процедур щодня або через день) та/або вагінальних інсуфляцій озонокисневої суміші (3–5 мг/л; 200–300 мл; експозиція 5–10 хв; 8–10 процедур). Концентрацію верифікували перед кожним сеансом на каліброваному генераторі; використовували стерильні одноразові насадки; дотримувалися стандартів асептики.

Результати. Після лікування у підгрупах А порівняно з Б зафіксовано достовірне зниження прозапальних цитокінів: IL-6 – $8,5 \pm 2,1$ пг/мл проти $15,2 \pm 3,4$ пг/мл ($p < 0,01$), IL-8 – $12,3 \pm 2,5$ пг/мл проти $20,5 \pm 3,7$ пг/мл ($p < 0,01$), TNF- α – $10,1 \pm 1,8$ пг/мл проти $16,7 \pm 3,1$ пг/мл ($p < 0,01$). Частка CD8⁺ зросла до $29,0 \pm 3,0\%$ проти $21,0 \pm 2,8\%$ ($p < 0,01$), індекс CD4⁺/CD8⁺ знизився до 1,43 ($p < 0,05$). Відзначено нормалізацію мікробіоценозу: Lactobacillus $4,6 \times 10^5$ проти $3,1 \times 10^5$ КУО/мл ($p < 0,05$), G.vaginalis $1,5 \times 10^4$ проти $3,9 \times 10^4$ КУО/мл ($p < 0,05$). Частота рецидивів за 6 міс становила 10% у підгрупах А проти 28% у підгрупах

Б ($RR \approx 0,36$; $NNT \approx 6$). Частота клінічно підтверджених вагітностей становила 70% у підгрупах А проти 45% у підгрупах Б ($p < 0,05$). Найвища ефективність зафіксована у пацієнток з ізольованими вульвовагінальними інфекціями та початковим IL-6 < 12 пг/мл.

Висновки. Додаткове призначення локальної озонотерапії до стандартного лікування забезпечує виражену протизапальну та антибіоплівкову дію, сприяє відновленню мукозального імунітету і мікробіоценозу та асоціюється з високою частотою настання клінічної вагітності.

Ключові слова: безпліддя, озонотерапія, вульвовагінальні інфекції, цервіцит, цитокіни, $CD8^+$, мікробіоценоз, мікробіота, біоплівка, NF- κ B, Nrf2.

Безпліддя, зумовлене хронічними інфекційно-запальними захворюваннями репродуктивної системи, залишається однією з провідних медико-соціальних проблем сучасності. Воно впливає не лише на індивідуальну якість життя жінок, але й на демографічні показники популяції. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 15% подружніх пар у світі стикаються з труднощами зачаття, причому понад третина випадків пов'язана з інфекційним чинником [1, 2].

Серед них особливу клінічну значущість мають вульвовагінальні та цервікальні інфекції, які у разі хронічного перебігу ведуть до стійкого порушення мікробіоценозу, підтримання прозапального середовища та зниження фертильності [3–5]. Результати багатоцентрових досліджень підтверджують негативний вплив таких збудників, як *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Gardnerella vaginalis* та *Candida spp.*, на функцію імунної системи і бар'єрну роль шийки матки [6, 7].

Відомо, що бактеріальний дисбіоз піхви, зокрема бактеріальний вагіноз (bacterial vaginosis, BV), супроводжується дефіцитом лактобацил (*Lactobacillus spp.*) та розвитком контрольованого мікробіологічними факторами хронічного запалення у цервікальному та ендометріальному середовищах. Це асоціюється з підвищенням концентрацій прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-8 (IL-8) та фактора некрозу пухлини-альфа (TNF- α), що негативно впливає на імунну толерантність і репродуктивний гомеостаз [2, 5, 6].

Сучасні мета-аналізи (2022–2024 pp., *Frontiers in Reproductive Health*, *Microbiome Journal*) продемонстрували, що перехід вагінального мікробіому до немонотонального типу (Community State Type IV) корелює зі зниженням функціональності епітеліального бар'єра, підвищенням рівнів IL-1 β , IL-6 та TNF- α , зменшенням шансів на імплантацію ембріона. У пацієнток, які проходили цикли ДРТ, це проявлялося зниженням частоти клінічної вагітності та підвищенням ризику ранніх втрат [6, 7].

Дані національних досліджень підтверджують, що у структурі патології вагінального біоценозу ключове місце посідає дисбіоз, який характеризується якісними та кількісними змінами нормофлори, утворенням біоплівок та зростанням резистентності до традиційної терапії [9]. За результатами аналізу Горбунові та співавт. (2023), комплексна корекція таких станів передбачає двоетапний підхід – елімінацію патогенних мікроорганізмів і відновлення власної лактобацилярної флори з урахуванням рН-середовища, що може бути критично важливим у жінок із безпліддям [9].

Одним із перспективних напрямів корекції таких станів є озонотерапія – застосування озono-кисневої суміші локально або системно. Мета-аналітичні дані свідчать, що озон має широкий спектр антимікробних, протизапальних та імуностимулюючих ефектів. Зокрема, він активує антиоксидантні системи (супероксиддисмутаза – СОД, глутатіонпероксидаза – GPx) та знижує експресію TNF- α , що в

експериментальних моделях сприяло покращенню прохідності маткових труб (59% проти 43% у групі контролю; $p < 0,05$) [3, 5].

Останні клінічні повідомлення підтверджують доцільність використання озонотерапії у репродуктивній медицині. Зокрема у жінок з ендометріозом і попередніми невдачними циклами ДРТ поєднання озонотерапії з агоністами гонадотропін-рилізінг-гормону (GnRHa) асоціювалося з підвищенням рівня β -hCG і настанням клінічної вагітності [4, 8]. Однак переважна більшість таких результатів отримана у межах описових серій та ретроспективних аналізів, що обмежує рівень доказовості.

Систематичний огляд (2024 р., Reproductive Health) підкреслює дефіцит рандомізованих контрольованих досліджень, присвячених озонотерапії при захворюваннях репродуктивної системи, що обумовлює потребу у формуванні більш потужної доказової бази [3].

Озонотерапію розглядаємо як патогенетичний ад'ювант при хронічних інфекціях нижніх відділів статевого тракту. Короткотривалий контрольований оксидативний еустрес запускає вісь Nrf2/Keap1: ядерний фактор, споріднений з еритроїдним фактором 2 (Nrf2), вивільняється з комплексу з білком Keap1 і транслюється до ядра. Це активує гени антиоксидантної відповіді, підвищує активність супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (GPx) та каталази, вирівнює редокс-гомеостаз і гальмує активацію ядерного фактора κ B (NF- κ B). У підсумку знижується транскрипція прозапальних медіаторів – IL-6, IL-8 та TNF- α .

Паралельно озон порушує позаклітинний полімерний матрикс бактеріальних біоплівко (передусім *Gardnerella/Atopobium*), змінює механізми quorum sensing і підвищує проникність біоплівки для імунних ефektorів та компонентів базової терапії. За цих умов відбувається реколонізація піхви лактобацилями, відновлюється кисле рН і бар'єрні властивості епітелію. Така послідовність подій узгоджується з отриманими нами лабораторними та клінічними даними.

Отже, наше дослідження спрямоване на заповнення наявної прогалини в доказовій базі щодо озонотерапії як патогенетично обґрунтованого методу для корекції хронічно інфекційно-запальних станів репродуктивного тракту, що має значення для покращення результатів настання вагітності.

Мета дослідження: оцінити ефективність озонотерапії як компонента персоналізованої лікувальної програми у жінок із хронічними вульвовагінальними та цервікальними інфекціями, вивчити її вплив на цитокіновий профіль, клітинний імунітет та відновлення фертильності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика у 2022–2025 роках. Було обстежено 180 жінок, яких стратифікували у три основні групи (по 60 осіб): з вульвовагінальними, цервікальними та комбінованими інфекціями. Дослідження виконано відповідно до Гельсінської декларації; усі учасниці надали письмову інформовану згоду. Конфіденційність та право на відмову були гарантовані.

Обстежено 180 жінок репродуктивного віку віком від 20 до 42 років із хронічними вульвовагінальними та/або цервікальними інфекціями.

Пацієнток стратифіковано на три основні групи по 60 осіб:

I група – вульвовагінальні інфекції;

II група – цервікальні інфекції;

III група – комбіновані (вульвовагінально-цервікальні) інфекції.

Таблиця 1

Розподіл обстежених жінок на групи та підгрупи залежно від запропонованого лікування

Група (n = 60 у кожній)	Підгрупа	Лікування	n
I група. Вульвовагінальні інфекції	IA	стандартна терапія + озонотерапія	30
	IB	лише стандартна терапія	30
II група. Цервікальні інфекції	IIA	стандартна терапія + озонотерапія	30
	IIB	лише стандартна терапія	30
III група. Комбіновані (вульвовагінально-цервікальні) інфекції	IIIA	стандартна терапія + озонотерапія	30
	IIIB	лише стандартна терапія	30

Усередині кожної групи сформовано дві підгрупи по 30 осіб:

- підгрупи А отримували озонотерапію у складі комплексного лікування;
- підгрупи Б – лише стандартну антибактеріальну/протизапальну терапію (табл. 1).

Критерії включення у дослідження:

- репродуктивний вік;
- клініко-лабораторні ознаки хронічних інфекцій нижніх відділів генітального тракту;
- інформована згода.

Критерії виключення з дослідження:

- гострі запальні захворювання малого таза;
- тяжка соматична патологія у фазі декомпенсації;
- вагітність на момент включення;
- відмова від участі.

Діагностичний протокол включає:

- **мікробіологію:** бактеріологічні/мікологічні посіви з кількісною оцінкою КУО/мл. Порогові значення для інтерпретації: *Lactobacillus* spp. норма $\geq 10^6$ КУО/мл (менше – дисбіоз); *Gardnerella vaginalis* $>10^4$ КУО/мл – на користь бактеріального вагінозу; *Candida* spp. $> 10^4$ КУО/мл – кандидозний вульвовагініт; *Chlamydia trachomatis*/*Trichomonas vaginalis* – будь-яка кількість розцінювалась як патогенний фактор інфекції.
- **молекулярна діагностика:** пряма ланцюгова реакція (ПЛР) на основні інфекції що передаються статевим шляхом (ІПСШ) (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, ВПГ тощо) з напівкількісною інтерпретацією вірусних/бактеріальних навантажень (за наявності).

Для первинної діагностики та швидкої оцінки стану вагінального мікробіоценозу, а також для виявлення найбільш поширених збудників було застосовано наступні **експрес-методи:**

1. рН-тест – визначення кислотності вагінальних виділень за допомогою індикаторних смужок; рН > 4.5 розцінювався як ознака дисбіозу. Шкала Nugent із трактуванням 0–3 – норма, 4–6 – проміжний стан, > 6 – бактеріальний вагіноз.

2. Амос-тест (amine test) – виявлення амінів (летких сполук) шляхом додавання 10% розчину КОН до мазку; позитивний результат супроводжувався характерним «рибним» запахом.

3. Мікроскопія ключових клітин – мазки, забарвлені за Грамом; наявність > 20% clue cells свідчила про бактеріальний вагіноз.

4. Candida Rapid Test – імунохроматографічний тест для виявлення антигенів Candida spp. з результатом протягом 10 хв.

5. Chlamydia Rapid Test – тест для виявлення антигенів Chlamydia trachomatis у цервікальному мазку.

- *цитокіновий профіль*: сироватка крові та/або цервікальний секрет; кількісне визначення IL-6, IL-8, TNF- α (ELISA) у динаміці – до лікування та через 4–6 тиж після завершення курсу.
- *клітинний імунітет*: імунограмний профіль (CD4⁺, CD8⁺, індекс CD4⁺/CD8⁺) з повторною оцінкою після лікування.
- *інструментальні методи*: розширена кольпоскопія; УЗД органів малого таза; за показаннями – оцінка оваріального резерву (АМГ, кількість антральних фолікулів).

Лікувальні підходи:

- *стандартна терапія*: антибактеріальні, антимікотичні, протизапальні засоби за чинними протоколами, корекція рН, пробіотична підтримка – індивідуалізовано.
- *озонотерапія* (у підгрупах А) – локальні процедури виконували у вигляді вагінальних інстиляцій озонованого фізіологічного розчину (концентрація озону 5–10 мг/л; 50–100 мл; експозиція 10–15 хв, курс 8–10 сеансів щодня/через день) та/або вагінальних інсуфляцій озонікисневої суміші (3–5 мг/л; 200–300 мл; експозиція 5–10 хв; 8–10 сеансів). Використовували сертифікований генератор з калібруванням концентрації перед кожним сеансом; одноразові стерильні насадки. Дотримувалися стандартів асептики.

Первинні кінцеві точки: зміна рівнів IL-6, IL-8, TNF- α ; зміна індексу CD4⁺/CD8⁺; частота настання клінічної вагітності протягом 6 міс після завершення лікування (у спонтанних циклах та/або в програмах ДРТ).

Вторинні кінцеві точки: нормалізація біоценозу піхви/цервікального каналу (за Nugent; КУО-критерії для ключових таксонів); частота рецидивів інфекцій протягом 6 міс спостереження; динаміка клінічних симптомів (бальна шкала).

Статистичний аналіз. Обробку виконували у IBM SPSS Statistics v26. Нормальність розподілу перевіряли тестом Шапіро–Вілка; однорідність дисперсій – тестом Левена. Порівняння середніх виконували t-тестом для незалежних вибірок (або тестом Манна–Уїтні за ненормального розподілу); для частот застосовували χ^2 Пірсона або точний тест Фішера. Ефект-сайзи для безперервних змінних – Hedges'g (95% довірчі інтервали); для пропорцій – RR, ARR, NNT (95% ДІ). Для множинних порівнянь застосовували корекцію Holm; статистично значущими вважали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Після завершення курсу лікування було проведено повторну оцінку мікробіологічного статусу, цитокінового профілю, показників клітинного імунітету та частоти настання клінічної вагітності. У групі пацієнток, що отримували комбіновану терапію з озонотерапією (група А), частота клінічно підтверджених вагітностей протягом 6 міс становила 70%, тоді як у контрольній групі (група В) цей показник був 45% ($p < 0,01$). Найвищий результат спостерігався серед жінок із вульвовагінальними інфекціями (72%), що свідчить про виражений позитивний ефект локальної санації та імуномодуючих властивостей озону.

Вульвовагінальні інфекції підтримуються біоплівками (зокрема Gardnerella/Atorobium) і зсувом рН у CST-IV (немонотональний мікробіом) [1, 2, 6, 7, 9]. Ло-

Таблиця 2

Аналіз ефективності озонотерапії за цитокиновим профілем, імунологічними показниками та мікробіоценозом у жінок із вульвовагінальними інфекціями

Показник	ІА (озон) Mean±SD	ІБ (контроль) Mean±SD	Різниця	95% ДІ	g	p
ІL-6, пг/мл	8,1 ± 2,0	15,0 ± 3,2	-6,90	-8,28; -5,52	-2,55	< 0,0001
ІL-8, пг/мл	11,9 ± 2,4	20,2 ± 3,5	-8,30	-9,85; -6,75	-2,73	< 0,0001
TNF-α, пг/мл	9,8 ± 1,7	16,4 ± 3,0	-6,60	-7,86; -5,34	-2,67	< 0,0001
CD8+, %	29,4 ± 3,0	21,3 ± 2,7	+8,10	+6,63; +9,57	+2,80	< 0,0001
CD4+/CD8+	1,40 ± 0,20	1,82 ± 0,21	-0,42	-0,53; -0,31	-2,02	< 0,0001
<i>Lactobacillus</i> (КУО/мл)	5,0×105	3,4×105	—	—	—	< 0,05
<i>G. vaginalis</i> (КУО/мл)	1,3×104	3,8×104	—	—	—	< 0,05
Рецидиви 6 міс, %	8,0	26,7	ARR = 18,7 п.п.; NNT ≈ 5	RR ≈ 0,30	—	~ 0,07–0,10

кальний озон у формі інстиляцій/інсуфляцій діє безпосередньо на біоплівку: руйнує матрикс, зменшує активність сіалідаз і протеаз, що обриває «петлю» персистенції та запалення. Звідси – надвеликий ефект-сайзи на ІL-6/ІL-8/TNF-α ($|g| \approx 2.5-2.7$) і відновлення CD8⁺ (+8 п.п.) (табл. 2).

У цьому дослідженні слід наголосити на вихідному тригері дії озону – контрольованому окисному еустресі. Після локального введення газ швидко взаємодіє з водною фазою та ненасиченими ліпідами слизової, утворюючи короткоживучі реактивні форми кисню (ROS) і стабільніші озоніди/ліпідні продукти пероксидації (LOPs). У терапевтично вивіреніх концентраціях це створює горметичний сигнал, достатній, щоб «увімкнути» захисні сенсорні шляхи, але недостатній для цитотоксичного ушкодження.

Далі активується вісь Nrf2/Keap1: ROS/LOPs модифікують Keap1, внаслідок чого Nrf2 вивільняється, транслокується до ядра й зв'язується з елементами антиоксидантної відповіді (ARE). Це індукує синтез ключових ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидації (GPx), каталази, гемоксигенази-1 (HO-1), глутатіон-S-трансфераз. Клітина підвищує «буферну ємність» щодо вільнорадикальних впливів, а фонове ROS-навантаження зменшується.

Відновлення редокс-гомеостазу гальмує прозапальні транскрипційні каскади: стабілізується ІкВ і знижується активність ІKK-кінази, тож пригнічується NF-кВ; водночас пом'якшується сигналінг MAPK (p38/JNK) та AP-1. У підсумку спадає експресія прозапальних медіаторів – ІL-6, ІL-8, TNF-α (а також COX-2, iNOS, ICAM-1), що безпосередньо відображається на зменшенні локального запалення та ексудації. Окремо відзначають і пригнічення NLRP3-інфламасоми, яке обмежує вивільнення ІL-1β і розриває «петлю» стерильного запалення.

Паралельно озон і озоніди порушують матрикс бактеріальних біоплівок: окиснюють їхні білкові, полісахаридні та ліпідні компоненти, збивається quorum-sensing і ферментативна активність (зокрема сіалідаз/протеаз), характерна для біоплівок

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Gardnerella/Atopobium. Руйнування матриксу підвищує проникність для імунних ефекторів і стандартних протимікробних засобів, ліквідуючи «резервуар» персистенції та зменшуючи ймовірність рецидивів.

На тлі зниження запалення нормалізується бар'єрна функція епітелію: відновлюється експресія білків щільних контактів (occludin, claudins, ZO-1) і зменшується проникність для бактеріальних факторів. Збалансований редокс-стан і нижчі рівні цитокінів зменшують виснаження Т-клітин, що сприяє відновленню цитотоксичної ланки ($\uparrow$ CD8⁺) та ефективнішій елімінації патогенів.

Деградація біоплівки і зниження прозапального фону створюють «екологічне вікно» для реколонізації *Lactobacillus* spp. Лактобацили продукують молочну кислоту (а окремі штами – й H₂O₂), підтримують кислий рН ($\approx$ 3,8–4,5) і забезпечують конкурентну перевагу над анаеробами, типовими для бактеріального вагінозу (BV). Так замикається сприятливе коло: менше запалення → міцніший бар'єр → лактобацилярна домінація → стабільно кисле середовище → нижчий ризик рецидиву.

У нашій когорті саме редокс-перемикач Nrf2 $\uparrow$ /NF- κ B $\downarrow$ у поєднанні з антибіоплічковим ефектом найкраще пояснює спостережувані зміни: зниження IL-6/IL-8/TNF- α , зростання частки CD8⁺, зсув мікробіоценозу на користь *Lactobacillus* і меншу частоту рецидивів у підгрупах, що отримували озон. Сукупно це відбивається на покращенні локальної рецептивності та відновленні фертильності.

Важливо пам'ятати про дозозалежність ефекту: терапевтична дія ґрунтується на малій, контрольованій експозиції (еустрес), яка активує ендогенні захисні системи. Перевищення концентрації чи тривалості процедури теоретично може зсунути відповідь у бік дистрес-окиснення з протилежним клінічним ефектом. Тому критично дотримуватись стандартизованих параметрів (концентрація, об'єм, тривалість, кратність) і суворой асептики.

Аналіз наявних публікацій підтверджує цю логіку: огляд Merhi, 2019 описує антибактеріальну та протизапальну дію озону з нормалізацією мукозального середовища; наші ж ефекти на цитокіновий профіль виглядають більш вираженими, імовірно завдяки локальному протоколу [3]. Огляди щодо бактеріального вагінозу та вагінального мікробіому узгоджено вказують: домінування *Lactobacillus* асоційоване з нижчими рівнями IL-1 β /IL-6 і кращим «вікном імплантації» у програмах ДРТ – це корелює з нашими даними [1, 2, 6, 7]. Для пацієнток підгруп А доцільно розглядати локальний озон як ад'ювант першої лінії у двоетапній тактиці (елімінація → відновлення флори/рН) з коротким підтримувальним етапом. Зменшення частоти рецидивів до $\approx$ 8% при $n = 30$ у підгрупі має вагоме практичне значення (NNT $\approx$ 5), навіть за обмеженої статистичної потужності.

Цервікальні інфекції частіше мають висхідний характер, уражуючи ендокервікс, де біоплівки/персистенція менш «доступні» для місцевого втручання. Попри це, ми отримуємо позитивний вплив на цитокіни (Ilg $\approx$ 2,3–2,5) і значуще підвищення CD8⁺ ($\sim$ +8 п.п.), що свідчить про системний імуномодулюючий компонент озону (табл. 3).

Дані мікробіомних оглядів свідчать, що навіть при цервікальних ураженнях відновлення лактобацилярної домінації асоційоване з кращою рецептивністю і нижчими рівнями IL-6/TNF- α [1, 2, 6, 7]. Merhi (2019) вказує на потенціал озону у профілактиці ендокервікального запалення й зниженні ризику висхідних уражень – наші результати відповідають отриманим даним [3]. Дослідження Scuderi (2024) демонструють зниження системного запалення на тлі озону; ми бачимо аналогічне у «цервікальному» фенотипі [4]. Для II групи виправданий подовжений контроль після елімінаційної фази: перевірка рН/Nugent і пробіотична підтримка 4–6 тиж, що знижує ризик рецидивів (NNT $\approx$ 5 у нашій когорті). Додаткове призначення озону до стандарту слід розглядати як патогенетичний ад'ювант.

Таблиця 3

Аналіз ефективності озонотерапії за цитокиновим профілем, імунологічними показниками та мікробіоценозом у жінок із цервікальними інфекціями

Показник	IIA Mean±SD	IIB Mean±SD	Різниця	95% ДІ	g	p
IL-6	8,6 ± 2,2	15,3 ± 3,5	-6,70	-8,21; -5,19	-2,26	< 0,0001
IL-8	12,4 ± 2,6	20,6 ± 3,8	-8,20	-9,88; -6,51	-2,49	< 0,0001
TNF-α	10,2 ± 1,8	16,8 ± 3,2	-6,60	-7,94; -5,27	-2,51	< 0,0001
CD8+, %	28,8 ± 3,1	20,9 ± 2,9	+7,90	+6,35; +9,45	+2,60	< 0,0001
CD4+/CD8+	1,45 ± 0,21	1,87 ± 0,22	-0,42	-0,53; -0,31	-1,93	< 0,0001
<i>Lactobacillus</i> , КУО/мл	4,5×10 ⁵	3,0×10 ⁵	—	—	—	< 0,05
<i>G. vaginalis</i> , КУО/мл	1,5×10 ⁴	4,0×10 ⁴	—	—	—	< 0,05
Рецидиви 6 міс, %	10,0	30,0	ARR = 20 п.п.; NNT = 5	RR ≈ 0,33	—	~ 0,05–0,06

Поєднання вульвовагінального та цервікального процесів означає два резервуари біоплівки/запалення, тому, хоч ефект на цитокіни/імунітет великий ($lg| \approx 1,8-2,5$), для стійкої ремісії частіше потрібен довший відновлювальний етап (табл. 4).

Проаналізовані результати досліджень, що стосуються бактеріального вагінозу та цервіциту, свідчать, що CST-IV і біоплівки асоціюються з нижчою імплантацією у ДРТ і вищими ризиками втрат вагітності [1, 2, 6, 7]. Отримане нами значуще зни-

Таблиця 4

Аналіз ефективності озонотерапії за цитокиновим профілем, імунологічними показниками та мікробіоценозом у жінок із цервікальними інфекціями

Показник	IIIA Mean±SD	IIIB Mean±SD	Різниця	95% ДІ	g	p
IL-6	8,8 ± 2,1	15,5 ± 3,6	-6,70	-8,22; -5,18	-2,24	< 0,0001
IL-8	12,6 ± 2,5	20,8 ± 3,9	-8,20	-9,89; -6,51	-2,47	< 0,0001
TNF-α	10,4 ± 1,9	17,0 ± 3,1	-6,60	-7,93; -5,27	-2,53	< 0,0001
CD8+, %	28,8 ± 3,3	20,8 ± 2,8	+8,00	+6,42; +9,58	+2,58	< 0,0001
CD4+/CD8+	1,44 ± 0,22	1,86 ± 0,23	-0,42	-0,54; -0,30	-1,84	< 0,0001
<i>Lactobacillus</i> , КУО/мл	4,3×10 ⁵	2,9×10 ⁵	—	—	—	< 0,05
<i>G. vaginalis</i> , КУО/мл	1,7×10 ⁴	3,9×10 ⁴	—	—	—	< 0,05
Рецидиви 6 міс, %	13,3	30,0	ARR = 16,7 п.п.; NNT ≈ 6	RR ≈ 0,44	—	~ 0,10–0,12

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

ження IL-6/TNF- α та підвищення CD8⁺ в IIIA потенційно зменшує ці ризики. Scuderi (2024) підтверджує, що навіть на складному фоні (ендометріоз, невдачі ДРТ) озон як ад'ювант може покращувати результати за рахунок антизапального ефекту [4]. Тому рекомендована двоетапна стратегія + подовжена пробіотична/pH-корекція і контроль Nugent/KYO-порогів на 1–3–6 міс. Порівняно з I/II групами, саме тут додаткові контрольні візити дають найбільший «ефект» у профілактиці рецидивів.

Отримані ефекти (значуще зниження IL-6/IL-8/TNF- α ; зростання частки CD8⁺; нормалізація вагінального біоценозу та зменшення рецидивів до 10% проти 28% у контролі; NNT $\approx$ 6) відтворюють механістичну вісь Nrf2 $\uparrow$ /NF- κ B $\downarrow$ та антибіоплівкову дію локального озону. Порівняно з опублікованими клінічними серіями та оглядами репродуктивної медицини, де відзначають подібні тенденції, наші результати підтверджують доцільність включення локального озону як ад'юванта до двоетапних схем (елімінація $\rightarrow$ відновлення мікробіоти/pH) у пацієнок із інфекційно-зумовленим безпліддям.

Дослідження виконано без рандомізації та засліплення, підгрупи мали обмежену чисельність (n = 30), не проводили стратифікацію за біоплівкоутворювачами (наприклад, Atopobium, Mobiluncus) і CST-типами мікробіому.

ВИСНОВКИ

Хронічні вульвовагінальні та цервікальні інфекції зумовлюють формування дисбіозу та хронічного запалення, що проявляється підвищенням рівнів IL-6, IL-8, TNF- α і зниженням CD8⁺. Додавання озонотерапії до стандартної схеми лікування забезпечує зниження цитокінового навантаження, нормалізацію мікробіоценозу та підвищення частоти настання вагітності до 70%. Найвища ефективність озонотерапії спостерігається у жінок з ізольованими вульвовагінальними інфекціями та низьким початковим рівнем IL-6 (< 12 пг/мл).

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження планується спрямувати на оцінку впливу озонотерапії на молекулярні маркери рецептивності ендометрію (HOXA10, LIF), а також на інтеграцію показників оксидативного стресу як предикторів ефективності лікування.

Molecular–immunological mechanisms of the impact of chronic vulvovaginal and cervical infections on women's reproductive function: optimization of pathogenetic therapy using ozone therapy **A. D. Vitiuk, S. V. Nagirniak**

Infertility associated with chronic vulvovaginal and cervical infections is accompanied by dysbiosis, persistent biofilms, and chronic inflammation, which collectively impair fertility.

The objective: to analyze molecular–immunological alterations in chronic lower genital tract infections and to assess the effectiveness of ozone therapy as a pathogenetically grounded adjuvant to comprehensive infertility treatment.

Materials and methods. This prospective study (2022–2025) enrolled 180 women, stratified into three groups of 60: I – vulvovaginal, II – cervical, III – combined infections. Each group was subdivided into subgroup A (standard therapy + local ozone therapy) and subgroup B (standard therapy alone). Ozone therapy consisted of vaginal instillations of ozonated solution (5–10 mg/L), 50–100 mL, 10–15 minutes, 8–10 procedures per course. Outcomes: IL-6, IL-8, TNF- α , CD4⁺/CD8⁺, vaginal microbiocenosis (CFU/mL), 6-month relapse rate, and clinical pregnancy rate.

Results. Compared with subgroup B, subgroup A showed significant post-treatment reductions in pro-inflammatory cytokines: IL-6 – 8.5 ± 2.1 vs 15.2 ± 3.4 pg/mL ($p < 0,01$), IL-8 – 12.3 ± 2.5

vs 20.5 ± 3.7 pg/mL ($p < 0,01$), TNF- α – 10.1 ± 1.8 vs 16.7 ± 3.1 pg/mL ($p < 0,01$). The CD8⁺ fraction increased to $29.0 \pm 3.0\%$ vs $21.0 \pm 2.8\%$ ($p < 0,01$), with a decrease in the CD4⁺/CD8⁺ index to 1.43 ($p < 0,05$). Microbiocenosis normalized: Lactobacillus 4.6×10^5 vs 3.1×10^5 CFU/mL ($p < 0,05$), Gardnerella vaginalis 1.5×10^4 vs 3.9×10^4 CFU/mL ($p < 0,05$). Six-month relapse rates were 10% in subgroup A vs 28% in B (RR ≈ 0.36 ; NNT ≈ 6). The clinical pregnancy rate reached 70% in subgroup A vs 45% in B ($p < 0,05$). The greatest benefit was observed in women with isolated vulvovaginal infections and baseline IL-6 < 12 pg/mL.

Conclusions. Adding local ozone therapy to standard treatment provides a pronounced anti-inflammatory and anti-biofilm effect, promotes restoration of mucosal immunity and vaginal microbiocenosis, and is associated with a higher clinical pregnancy rate.

Keywords: infertility, ozone therapy, vulvovaginal infections, cervicitis, cytokines, CD8⁺, microbiocenosis, vaginal microbiota, biofilm, NF- κ B; Nrf2.

Відомості про авторів

Вітюк Алла Дмитрівна – Приватний заклад вищої освіти «Академія Добробут», м. Київ
ORCID: 0000-0003-0550-7196; e-mail: allaventura84@gmail.com

Нагірняк Світлана Володимирівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0001-5552-2031; e-mail: svitlanagirniak@gmail.com

Information about the authors

Vitiuk Alla D. – Private Higher Education Institution «Dobrobut Academy», Kyiv
ORCID: 0000-0003-0550-7196; e-mail: allaventura84@gmail.com

Nagirniak Svitlana V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv
ORCID: 0000-0001-5552-2031; e-mail: svitlanagirniak@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Chen, X., Lu, Y., Chen, T., & Li, R. (2021). The female vaginal microbiome in health and bacterial vaginosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 631972. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972>
- Nelson, T. M., Borgogna, J. L. C., Young, V. B., et al. (2022). Considerations for choosing soluble immune markers to determine safety in vaginal product trials. *Frontiers in Reproductive Health*, 4, 899277. <https://doi.org/10.3389/frph.2022.899277>
- Merhi, Z., Garg, B., Moseley-LaRue, R., et al. (2019). Ozone therapy: A potential therapeutic adjunct for improving female reproductive health. *Medical Gas Research*, 9(2), 101–5. <https://doi.org/10.4103/2045-9912.260652>
- Koedooder, R., Singer, M., Schoenmakers, S., et al. (2019). The vaginal microbiome as a predictor for IVF/ICSI outcome: A prospective study. *Human Reproduction*, 34(6), 1042–54. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez065>
- Galiè, M., Covi, V., Tabaracci, G., & Malatesta, M. (2019). The role of Nrf2 in the antioxidant cellular response to medical ozone exposure. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16), 4009. <https://doi.org/10.3390/ijms20164009>
- Wang, R., Chen, X., Wang, L., Gao, L., & Zhang, X. (2021). The microbial composition of the lower genital tract may affect pregnancy outcomes of women receiving embryo transfer. *Frontiers in Microbiology*, 12, 729744. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.729744>
- Hugerth, L. W., Silarova, M., Basile, A., et al. (2024). Defining vaginal community dynamics: Daily microbiome sampling across the menstrual cycle. *Microbiome*, 12, 104. <https://doi.org/10.1186/s40168-024-01870-5>
- Merhi, Z., Ermdin, D., Bosman, L., Incledon, T., & Smith, A. H. (2023). Ozone sauna therapy and pulsed electromagnetic field therapy delivered via the HOCATT machine could improve endometriosis pain and lower inflammatory markers. *American Journal of Reproductive Immunology*, 89(4), e13690. <https://doi.org/10.1111/aji.13690>
- Горбунова, О. В., & Нагірняк, С. В. (2025). Комплексний підхід до лікування трубно-перитонеального безпліддя у жінок із поєднаними вульвовагінальними та цервікальними інфекціями. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 1(144), 45–7. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2025.1.15407>
- Cocomazzi, G., De Stefani, S., Del Pup, L., et al. (2023). The impact of the female genital microbiota on the outcome of assisted reproduction treatments. *Microorganisms*, 11(6), 1443. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061443>