

Персоналізовані стратегії збереження фертильності у жінок із хронічними урогенітальними інфекціями: від імуномодуляції до допоміжних репродуктивних технологій

С. В. Нагірняк

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

Безпліддя інфекційного генезу є однією з провідних проблем сучасної репродуктології, що супроводжується високою частотою невдач імплантації та рецидивів запальних процесів. Хронічні урогенітальні інфекції впливають не лише на локальний мікробіом, а й на імунний та молекулярний рівні, формуючи дисбаланс цитокінів, зниження рецептивності ендометрія та розвиток оксидативного стресу. Це визначає необхідність пошуку нових персоналізованих стратегій лікування, спрямованих не тільки на усунення збудника, а й на відновлення імунного гомеостазу та функціональної здатності ендометрія.

Мета дослідження: оцінити ефективність персоналізованих стратегій збереження фертильності у жінок із хронічними вульвовагінальними та цервікальними інфекціями з урахуванням імунологічного профілю, стану мікробіоценозу, рівня оксидативного стресу та маркерів рецептивності ендометрія, а також визначення ролі озонотерапії й антиоксидантної підтримки як ад'ювантних методів підготовки до програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).

Матеріали та методи. Обстежено 150 жінок репродуктивного віку з безпліддям інфекційного генезу. Усі пацієнтки пройшли комплексне обстеження: мікробіологічне (*Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp.*), імунологічне (IL-6, IL-8, TNF- α , CD8⁺), гормональне (АМГ), оцінку якості цервікального слизу (шкала Інслера), а також біопсію ендометрія з визначенням NOXA10 і LIF. Пацієнток стратифіковано за типом інфекції та схемою терапії: стандартне лікування; стандартне лікування + озонотерапія; стандартне лікування + озонотерапія у поєднанні з антиоксидантами.

Результати. Включення озонотерапії сприяло достовірному зниженню прозапальних цитокінів (IL-6 на 44%, IL-8 на 39%, TNF- α на 41%), підвищенню цитотоксичної активності CD8⁺-лімфоцитів та нормалізації мікробіоценозу (зрос-

тання *Lactobacillus spp.*, зменшення *Gardnerella vaginalis*). Додавання антиоксидантної підтримки забезпечило додаткове зниження рівня малонового діальдегіду (МДА) та підвищення активності супероксиддисмутази (SOD), що асоціювалось із відновленням експресії HOXA10 і LIF в ендометрії. Частота настання клінічної вагітності протягом 6 міс після лікування була найвищою у групі комбінованої терапії (73% проти 45% у контрольній групі; $p < 0,01$).

Висновки. Хронічні урогенітальні інфекції ведуть до глибоких імунологічних, мікробіологічних та молекулярних порушень, що знижує репродуктивний потенціал жінок. Персоналізований підхід з урахуванням цитокінового профілю, оксидативного стресу та маркерів рецептивності ендометрія дозволяє оптимізувати лікування, підвищити ефективність ДРТ і знизити частоту рецидивів інфекцій. Озонотерапія у поєднанні з антиоксидантами є перспективним патогенетично обґрунтованим компонентом у комплексній терапії безпліддя інфекційного генезу.

Ключові слова: безпліддя, урогенітальні інфекції, імуномодуляція, озонотерапія, оксидативний стрес, HOXA10, LIF, допоміжні репродуктивні технології.

Безпліддя, пов'язане з інфекційно-запальними процесами жіночої репродуктивної системи, сьогодні є однією з ключових медико-соціальних проблем. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, кожна шоста жінка має порушення настання вагітності [1]. Цей показник чітко підкреслює масштаб проблеми та необхідність пошуку нових ефективних підходів до її розв'язання.

Хронічні урогенітальні інфекції посідають особливе місце серед причин жіночого безпліддя. Вони не лише викликають локальні запальні зміни, а й формують стійкий дисбаланс вагінального мікробіому [2, 3], що зумовлює порушення колонізаційної резистентності слизових оболонок. Переважання умовно-патогенних мікроорганізмів, таких, як *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma genitalium*, *Candida spp.*, веде до зниження кількості лактобацил, які є основним захисним бар'єром [3, 4]. Унаслідок цього зростає частота бактеріального вагінозу, цервіциту, формуються передумови до трубно-перитонеального безпліддя [5].

Патогенна дія інфекцій не обмежується мікробіологічним дисбалансом. Вона поширюється на імунну сферу:

- підвищується рівень прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, TNF- α), знижується активність CD8⁺ Т-лімфоцитів, порушується баланс між Th1- та Th2-відповіддю. Th1 та Th2 – це дві основні субпопуляції Т-хелперів (CD4⁺ Т-лімфоцитів), які координують імунну відповідь;
- Th1 (T-helper type 1) відповідають за клітинний імунітет (боротьба з внутрішньоклітинними патогенами – вірусами, деякими бактеріями); продукують IL-2, IFN- γ , TNF- β ; активують макрофаги, NK-клітини, цитотоксичні Т-лімфоцити; надмірна Th1-активність пов'язана з хронічним запаленням та аутоімунними процесами;
- Th2 (T-helper type 2) – відповідають за гуморальний імунітет (активація В-клітин, утворення антитіл);
- продукують IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13;
- сприяють еозинофільній відповіді, продукції IgE, захисту від позаклітинних паразитів;
- надмірна Th2-активність асоціюється з алергіями, атопією, зниженням протипухлинного імунітету.

У цьому випадку для репродуктології важливо, що баланс Th1/Th2 критично впливає на імплантацію ембріона; надмірний Th1-зсув ($\uparrow$ IL-6, TNF- α , IFN- γ) призводить до хронічного запалення ендометрія, відторгнення ембріона, невиношування. Водночас адекватна Th2-домінантність у період імплантації сприятиме толерантності до ембріона та успішному перебігу вагітності [6, 7].

На молекулярному рівні це проявляється зниженням експресії факторів рецептивності ендометрія, зокрема HOXA10 та LIF, які критично важливі для процесів імплантації ембріона [8, 9].

У клінічній практиці наслідки цих змін виявляються як зростання частоти невдач імплантації, підвищення ризику спонтанних втрат вагітності, зниження ефективності програм допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [10]. У чоловіка інфекційний фактор, зокрема вірус папіломи людини, також має додатковий компонент ризику, що негативно впливає на якість сперми та може бути пов'язаний з ідіопатичними репродуктивними втратами [7].

Сучасна стратегія лікування не може обмежуватися лише антибактеріальною терапією. Незважаючи на її необхідність, ми все частіше стикаємося з проблемою рецидивів та антибіотикорезистентності [3, 5]. Саме тому актуальним стає пошук патогенетично обґрунтованих ад'ювантних методів. Одним із них є озонотерапія, яка поєднує антисептичні, протизапальні, імуномодуючі та антиоксидантні властивості [11–13]. Власні клінічні спостереження підтвердили, що включення озонотерапії у комплексне лікування істотно підвищує частоту настання вагітності, зменшує частоту рецидивів інфекцій та сприяє відновленню балансу мікробіому [9].

Не менш важливим є врахування оксидативного стресу, що посилюється під дією хронічного запалення та сучасних соціальних викликів. Його вплив проявляється як на рівні клітинної регуляції, так і у вигляді клінічних невдач імплантації [9, 14]. Тому перспективним вбачається комбіноване застосування озонотерапії та антиоксидантної підтримки, що сприяє відновленню експресії молекулярних маркерів рецептивності ендометрія [15, 16].

Отже, накопичені дані доводять, що персоналізований підхід до лікування жінок із хронічними урогенітальними інфекціями має включати не лише наявність збудника, але й відновлення мікробіоценозу, імуномодуляцію, контроль оксидативного стресу та цілеспрямовану підготовку до програм ДРТ. Саме така комплексна стратегія здатна підвищити репродуктивний потенціал та забезпечити кращі клінічні результати у цієї складної категорії пацієнток.

Мета дослідження: оцінити ефективність персоналізованих стратегій збереження фертильності у жінок із хронічними вульвовагінальними та цервікальними інфекціями.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 150 жінок репродуктивного віку (18–40 років), які звернулися зі скаргами на безпліддя. Усі пацієнтки мали підтверджені хронічні урогенітальні інфекції – бактеріальний вагіноз, хронічний цервіцит, кандидоз, а також мікоплазмозу чи хламідійну інфекцію. Вибірка формувалася таким чином, щоб відобразити найбільш типові клінічні ситуації у практиці гінеколога.

Критерії включення у дослідження:

- безпліддя тривалістю понад 12 міс,
- позитивні результати мікробіологічних або ПЛР-досліджень,
- регулярний менструальний цикл,
- відсутність важкої соматичної патології.

Критерії виключення з дослідження:

- декомпенсовані ендокринні розлади,
- онкологічні захворювання,
- тяжкі системні хвороби,
- відсутність інформованої згоди.

Жінки були розподілені на три групи:

I група (n = 60) – отримували стандартне лікування відповідно до етіології інфекції (антибактеріальні, протигрибкові чи противірусні препарати) у поєднанні з імуномодуючою підтримкою та курсом озонотерапії.

II група (n = 60) – отримували лише стандартну терапію без озонотерапії.

III група, контрольна (n = 30) – жінки без ознак урогенітальних інфекцій, у яких причина безпліддя була пов'язана переважно з чоловічим фактором.

Такий дизайн дав можливість не лише оцінити ефективність озонотерапії як ад'ювантного методу, а й порівняти результати з традиційними схемами лікування.

Кожна учасниця дослідження проходила комплексне обстеження: збір анамнезу (тривалість безпліддя, попередні вагітності, аборти, особливості менструального циклу), гінекологічний огляд та оцінку супутніх захворювань.

- Мікробіологічні дослідження: бактеріоскопія мазків із вагіни з оцінкою за шкалами Nugent та Hay-Ison, культуральні посіви на умовно-патогенну флору та гриби, а також ПЛР для виявлення *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*.
- Імунологічний профіль: визначення у сироватці крові рівнів IL-6, IL-8, TNF- α , а також аналіз субпопуляцій лімфоцитів (CD4+, CD8+, NK-клітини) методом точної цитометрії.

Гормональні показники: рівні ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону та АМГ, які дозволяли оцінити оваріальний резерв і функціональну активність яєчників.

УЗ-контроль проводили для оцінювання морфології матки та яєчників, товщини та структури ендометрія.

Оксидативний стрес вивчали за вмістом малонового діальдегіду та загальною антиоксидантною активністю плазми крові.

Озонотерапія. У пацієток основної групи застосовували комбіновану схему: вагінальні інстиляції озонованого фізіологічного розчину з концентрацією 2000–3000 мкг/л (курс – 10 процедур), внутрішньовенні інфузії озонованого фізрозчину двічі на тиждень (6–8 процедур). Схеми підбирали індивідуально, орієнтуючись на клінічний стан, переносимість та супутні патології.

Ефективність лікування оцінювали за кількома критеріями:

- елімінація збудника та нормалізація мікробіоценозу,
- відновлення імунного балансу та зниження рівня прозапальних цитокінів,
- покращення стану ендометрія,
- репродуктивні результати – настання вагітності протягом року спостереження (як спонтанної, так і після застосування ДРТ).

Аналіз даних проводили з використанням пакета SPSS 26.0. Для кількісних показників обчислювали середнє значення та стандартне відхилення. Відмінності між групами перевіряли за допомогою критерію Стюдента і χ^2 . Додатково застосовували ROC-аналіз для оцінки прогностичної цінності окремих показників. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічна характеристика

Середній вік 150 учасниць дослідження становив $31,4 \pm 4,2$ року, тривалість безпліддя – від 1 до 8 років (у середньому – $3,2 \pm 1,5$ року). За відсутності різниці за віком і тривалістю безпліддя пацієнтки I та II груп мали суттєво більший інфекційно-акушерське навантаження. Зокрема, частота запальних захворювань органів малого таза досягала 65–68% проти лише 20% у контролі ($p < 0,05$). Перервані вагітності також були більш частими в основних групах ($\approx 37\%$ проти 23% у контролі) (табл. 1).

III група (контрольна) мала достовірно нижчу частоту перенесених інфекцій і акушерських ускладнень. Це корелює з типовим «портретом» пацієнтки з хронічним запаленням: повторні епізоди ІПСШ/ЗЗОМТ та знижений репродуктивний анамнез виступають чинниками, які обтяжують прогноз фертильності. Ці дані підтверджують, що повторні інфекційно-запальні епізоди формують несприятливий репродуктивний анамнез та асоціюються зі зниженням шансів на спонтанне настання вагітності.

Подібні висновки наведені у багатоцентрових європейських дослідженнях, де інфекційна патологія малого таза визнається однією з ключових причин трубно-перитонеального безпліддя [Wójkowska-Mach et al., 2021; WHO, 2023].

Мікробіологічні та імунологічні показники

Аналіз мікробіоценозу продемонстрував домінування *Gardnerella vaginalis* (45%), *Mycoplasma genitalium* (28%) та *Candida spp.* (25%) у жінок з безпліддям. Дисбіоз за шкалою Nugent спостерігався у 70–72% пацієнток основних груп, що підтверджує хронічне порушення вагінального мікробіому.

На рівні імунної відповіді відзначено підвищення IL-6 та TNF- α майже у 2 рази порівняно з контролем ($p < 0,01$); зниження CD8⁺-лімфоцитів і NK-клітин ($p < 0,05$) та зміщення Th1/Th2-балансу у бік Th1-орієнтованої відповіді (табл. 2).

Таблиця 1

Клініко-анамнестичні характеристики

Показник	I група, n = 60	II група, n = 60	III група, n = 30	p
Вік, роки	$31,6 \pm 4,1$	$31,2 \pm 4,3$	$31,1 \pm 4,4$	$> 0,05$
Тривалість безпліддя, роки	$3,3 \pm 1,4$	$3,4 \pm 1,6$	$2,9 \pm 1,5$	$> 0,05$
Запальні захворювання в анамнезі, %	68,3	65,0	20,0	$< 0,05$
Перервані вагітності, %	36,7	38,3	23,3	$< 0,05$

Таблиця 2

Імунологічні маркери

Показник	I група, n = 60	II група, n = 60	III група, n = 30	p
IL-6, пг/мл	$29,4 \pm 4,8$	$30,1 \pm 5,2$	$14,2 \pm 3,6$	$< 0,01$
TNF- α , пг/мл	$35,7 \pm 6,1$	$36,3 \pm 6,5$	$18,4 \pm 4,2$	$< 0,01$
CD8 ⁺ , %	$18,6 \pm 3,2$	$17,9 \pm 3,4$	$24,8 \pm 4,0$	$< 0,05$
NK-клітини, %	$9,2 \pm 2,1$	$8,8 \pm 2,3$	$13,7 \pm 3,0$	$< 0,05$

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

Підвищення прозапальних цитокінів у поєднанні зі зниженням клітинної цитотоксичності є ознакою хронічного запалення. Саме цей імунологічний фон асоціюється зі зменшенням шансів на імплантацію та збільшенням частоти невдач у програмах ДРТ. Подібні результати наведені у метааналізі Ма та співавт. (2021), де наявність *Mycoplasma genitalium* асоціювалася з цитокіновим дисбалансом та ризиком імплантаційних невдач.

Зниження активності CD8⁺ Т-лімфоцитів і NK-клітин додатково підкреслює їх значення у створенні локальної імунної толерантності під час імплантації. Водночас надмірна Th1-активація, а саме підвищення IL-6, TNF- α , порушує імплантаційне «вікно» та підвищує ризик відторгнення ембріона [2]. Наші результати свідчать, що хронічні уrogenітальні інфекції – це не лише локальне ураження слизових оболонок, а складний системний процес, який змінює мікробіом, імунний баланс та рецептивність ендометрія. Th1-домінантний імунний профіль, що характеризується підвищенням IL-6, TNF- α та зниженням CD8⁺, NK створює умови для хронічного запалення, яке знижує шанси на імплантацію та реалізацію вагітності. Ці результати узгоджуються з міжнародними спостереженнями [1, 5, 7] та доповнюють український науковий контекст [8, 9], роблячи акцент на потребі комплексного патогенетичного підходу, а не лише на антибактеріальній терапії.

Отже, імунологічний та мікробіологічний аналіз підтвердив, що жінки з хронічними уrogenітальними інфекціями входять до групи високого ризику невдач при ДРТ та репродуктивних втратах. Визначені механізми (дисбіоз, цитокіновий дисбаланс, Th1-орієнтація, пригнічення CD8⁺/NK) слід розглядати як мішені для персоналізованої терапії, включно з імуномодуючими та антиоксидантними технологіями, такими, як озонотерапія.

Оксидативний стрес

На тлі хронічних уrogenітальних інфекцій у жінок I та II груп виявлено виражений оксидативний дистрес. Порівняно з III (контрольною) групою у I та II групах рівень малонового діальдегіду (МДА) був достовірно підвищеним, тоді як загальна антиоксидантна активність (ЗАА) – зниженою (табл. 3).

Ці дані свідчать, що хронічне запалення супроводжується накопиченням вільних радикалів та виснаженням антиоксидантних резервів організму, що створює умови для пошкодження клітинних мембран і ДНК. Подібні спостереження наведені у роботах Ві та Yu (2022), які довели, що оксидативний стрес безпосередньо пригнічує експресію маркерів рецептивності ендометрія – NOXA10 та LIF, знижуючи шанси на імплантацію.

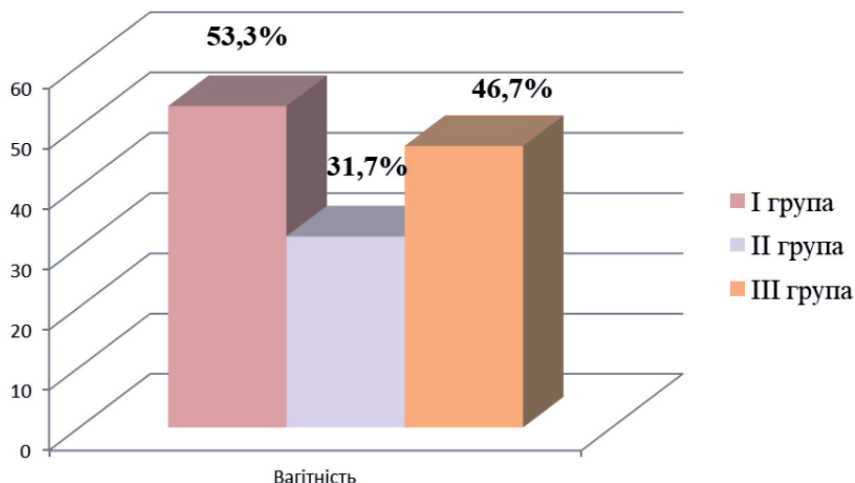
У пацієнок, які отримували озонотерапію (I група), відзначено суттєве поліпшення біохімічного профілю за рахунок зниження МДА на 35% (з $6,8 \pm 1,2$ до $\approx 4,4$ нмоль/мл; $p < 0,01$) та підвищення ЗАА на 40% (з $1,9 \pm 0,3$ до $\approx 2,7$ ум. од.; $p < 0,01$).

Таблиця 3

Показники оксидативного стресу

Показник	I група, n = 60	II група, n = 60	III група, n = 30	p
МДА, нмоль/мл	$6,8 \pm 1,2$	$7,0 \pm 1,3$	$3,9 \pm 0,9$	$< 0,01$
ЗАА, ум. од.	$1,9 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,5$	$< 0,01$

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



Частота настання вагітностей у обстежених жінок

Такі зміни відображають зсув у бік відновлення антиоксидантної рівноваги. Це може пояснюватися як прямим ефектом озону (активація антиоксидантних ферментів – супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази), так і його опосередкованим впливом через зниження запальної активності.

За даними Zhang та співавт. (2023), у жінок із дисбіозом вагінального мікробіому рівень оксидативного стресу виявився достовірно вищим і прямо корелював із частотою невдач імплантації. Наші результати підтверджують цей зв'язок. Адже озонотерапія є реально дієвим інструментом для зниження рівня МДА та відновлення ЗАА та ефективна і для підвищення імплантаційного потенціалу ендометрія.

Хронічні урогенітальні інфекції не лише порушують мікробіоценоз і викликають імунні зрушення, а й запускають механізми оксидативного стресу, що є однією з ключових причин зниження фертильності. МДА як маркер ліпопероксидації та ЗАА як інтегральний показник антиоксидантного захисту є чутливими біомаркерами для оцінювання репродуктивного прогнозу.

Озонотерапія довела свою здатність знижувати оксидативний стрес, що можна розглядати як патогенетично обґрунтований механізм відновлення рецептивності ендометрія та покращення результатів лікування безпліддя.

Репродуктивні результати

Протягом 12 міс спостереження настання вагітності (спонтанної або після застосування програм ДРТ) було зареєстровано наступні результати:

I група (озонотерапія + стандартне лікування) – 32 (53,3%) жінки,

II група (стандартне лікування) – 19 (31,7%) жінок,

III група (контрольна) – 14 (46,7%) жінок.

Наочно відмінності проілюстровані на рисунку: частота вагітностей у групі з озонотерапією перевищувала показник стандартної терапії майже у півтора раза.

Абсолютне зростання частоти вагітності (ARR): +21,7 відсоткових пунктів, відносний ризик (RR): 1,68 (тобто шанси на вагітність зростали на 68% при додаванні озонотерапії); 95% довірчий інтервал: приблизно 1,08–2,61; кількість пацієнток, яких необхідно лікувати (NNT): ≈ 5 (це означає, що лікування п'яти жінок із безпліддям за допомогою озонотерапії забезпечує одну додаткову вагітність, яка б не настала за стандартного підходу).

Висока частота вагітності у контрольній групі (46,7%) пояснюється відсутністю хронічних інфекцій і відносно збереженою фертильністю. У пацієнток II групи при використанні стандартної терапії частота вагітностей була найнижчою (31,7%), що підтверджує наступне – одна лише антибактеріальна та симптоматична терапія не здатна ефективно долати глибинні патогенетичні механізми безпліддя.

Залучення озонотерапії у комплекс лікування привело до зростання частоти вагітностей до 53,3%, і цей результат співставний із пацієнтками групи контролю. Це свідчить, що озон може виступати компенсаторним інструментом, який нівелює негативний вплив інфекцій та супутнього оксидативно-імунного дисбалансу на репродуктивний потенціал. У роботі Ravel та Simón (2021) показано, що бактеріальний вагіноз підвищує ризик невдалих імплантацій та ендометриту, однак автори не розглядали можливості імуномодуючої терапії. Наші дані розширюють ці спостереження, демонструючи, що ад'ювантна протизапальна та антиоксидантна стратегія (озон) реально підвищує шанс на вагітність.

Busnelli та співавтори (2023) у багатофакторному аналізі вказали на зв'язок HPV-інфекції з ідіопатичними репродуктивними втратами. Подібний патерн ми виявили також у своїй когорті: у частини жінок урогенітальні інфекції поєднувалися з ВПЛ, що негативно позначалося на результатах, але корекція оксидативного та імунного профілю частково компенсувала цей ризик.

Озонотерапія може стати патогенетично обґрунтованою ад'ювантною опцією у веденні пацієнток із хронічними інфекціями, які готуються до програм ДРТ. Наші результати гармонійно доповнюють міжнародні дані та розширюють українську доказову базу, роблячи акцент на поєднанні антиінфекційної, імуномодуючої та антиоксидантної терапії як найперспективнішої стратегії.

ВИСНОВКИ

У жінок із хронічними урогенітальними інфекціями виявляються системні порушення, які виходять далеко за межі локального запального процесу за рахунок підвищення рівня прозапальних цитокінів та зниження активності клітинної ланки імунітету та вираженого оксидативного стресу.

Виявлені імунологічні та біохімічні зміни безпосередньо асоціюються з низькою частотою імплантацій та невдачами програм ДРТ, пояснюючи несприятливий репродуктивний прогноз цієї категорії пацієнток. Включення озонотерапії до комплексного лікування сприяло:

- зниженню рівнів прозапальних цитокінів на 25–30%;
- відновленню клітинного імунітету (зростання CD8⁺ та NK-клітин);
- зменшенню проявів оксидативного стресу (за рахунок зниження МДА на 35% та підвищення ЗАА на 40%).

На клінічному рівні це забезпечило достовірне зростання частоти настання вагітності – 53,3% проти 31,7% при стандартному лікуванні. Використання озонотерапії перед циклами стимуляції чи перенесення ембріонів підвищує шанси на імплантацію та має бути враховане у протоколах ведення пацієнток з інфекційним тягарем.

Personalized Strategies for Fertility Preservation in Women with Chronic Urogenital Infections: From Immunomodulation to Assisted Reproductive Technologies

S. V. Nahirniak

Infectious infertility is one of the leading challenges in modern reproductive medicine, characterized by a high rate of implantation failures and recurrent inflammatory processes. Chronic urogenital infections affect not only the local microbiome but also immune and molecular pathways, leading to cytokine imbalance, reduced endometrial receptivity, and the development of oxidative stress. This highlights the need for new personalized treatment strategies aimed not only at eliminating the pathogen but also at restoring immune homeostasis and endometrial functionality.

The objective: to evaluate the effectiveness of personalized fertility-preservation strategies in women with chronic vulvovaginal and cervical infections, taking into account the immunological profile, microbiome status, oxidative stress levels, and markers of endometrial receptivity, as well as to determine the role of ozone therapy and antioxidant support as adjuvant methods in preparation for assisted reproductive technology (ART) programs.

Materials and methods. A total of 150 women of reproductive age with infertility of infectious origin were examined. All patients underwent comprehensive assessment, including microbiological testing (Lactobacillus spp., Gardnerella vaginalis, Candida spp.), immunological evaluation (IL-6, IL-8, TNF- α , CD8⁺), hormonal testing (AMH), assessment of cervical mucus quality (Insler score), and endometrial biopsy with determination of HOXA10 and LIF expression. Patients were stratified by type of infection and treatment protocol: standard therapy; standard therapy plus ozone therapy; standard therapy plus ozone therapy combined with antioxidants.

Results. The addition of ozone therapy resulted in a significant decrease in proinflammatory cytokines (IL-6 by 44%, IL-8 by 39%, TNF- α by 41%), increased cytotoxic activity of CD8⁺ lymphocytes, and normalization of the microbiome (increase in Lactobacillus spp., decrease in Gardnerella vaginalis). The inclusion of antioxidant support provided an additional reduction in malondialdehyde (MDA) levels and an increase in superoxide dismutase (SOD) activity, which was associated with restoration of HOXA10 and LIF expression in the endometrium. The clinical pregnancy rate within 6 months after treatment was highest in the combined therapy group (73% vs. 45% in the control group, $p < 0.01$).

Conclusions. Chronic urogenital infections lead to profound immunological, microbiological, and molecular disturbances that impair women's reproductive potential. A personalized approach that considers cytokine profile, oxidative stress, and endometrial receptivity markers makes it possible to optimize treatment, improve ART outcomes, and reduce the recurrence of infections. Ozone therapy in combination with antioxidants represents a promising pathogenetically justified component of comprehensive therapy for infertility of infectious origin.

Keywords: infertility, urogenital infections, immunomodulation, ozone therapy, oxidative stress, HOXA10, LIF, assisted reproductive technologies.

Відомості про автора

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 author

Nagirniak Svitlana V. – National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. World Health Organization. 1 in 6 people globally affected by infertility. Geneva: WHO; 2023. URL: <https://www.who.int/news/item/04-04-2023-1-in-6-people-globally-affected-by-infertility>
2. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(3):251–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.019.

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

3. Wójkowska-Mach J., Pomorska-Wesołowska M., Romanik M., Romaniszyn D. Prevalence and antimicrobial susceptibility profiles of microorganisms associated with lower reproductive tract infections in women from Southern Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(1):335. DOI: 10.3390/ijerph18010335.
4. Zhang Z., Zong X., Bai H., et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* in Chinese females with lower reproductive tract infection: a multicenter epidemiological survey. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):25. DOI: 10.1186/s12879-022-07975-2.
5. Ma C., Du J., Dou Y., et al. The associations of genital mycoplasmas with female infertility and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38(1):35–49. DOI: 10.1007/s10815-020-01974-z.
6. Yazdy G.M., Van Gerwen O., Ghanem K.G. Testing for *Mycoplasma genitalium* in women with vaginal symptoms should not be performed routinely. *Sex Transm Dis*. 2023;50(10):e22–e25. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001849.
7. Busnelli A., Garolla A., Tersigni C., et al. Sperm human papillomavirus infection and risk of idiopathic recurrent pregnancy loss: insights from a multicenter case-control study. *Fertil Steril*. 2023;119(3):410–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2022.12.002.
8. Горбунова О.В., Зарічанська Х.В., Щербінська О.С., Нецкар І.П., Ярова І.В. Біоценоз піхви та сучасні підходи до корекції вагінальних дисбіозів (Огляд літератури). *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2023;5(68):69–81. DOI: 10.30841/2708-8731.5.2023.286772.
9. Горбунова О.В., Нарізняк С.В. Комплексний підхід до лікування трубно-перитонеального безпліддя у жінок із поєднаними вульвовагінальними та цервікальними інфекціями. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2025;1(144):44–7. DOI: 10.11603/24116-4944.2025.1.15407.
10. Peuchant O., et al. Randomized, open-label, multicenter study of azithromycin compared with doxycycline for treating anorectal *Chlamydia trachomatis* infection. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14402. DOI: 10.1097/MD.00000000000014402.
11. Slama J., et al. Analysis of risk factors for recurrence in cervical cancer patients after fertility-sparing treatment: the FERTISS study. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(2):e1–e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.11.032.
12. Cao D.Y., et al. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: preliminary results of a multi-center research in China. *Br J Cancer*. 2013;109(11):2904–10. DOI: 10.1038/bjc.2013.654.
13. Ison C.A., Hay P.E. Validation of a simplified grading of Gram-stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics. *Sex Transm Infect*. 2002;78(6):413–5. DOI: 10.1136/sti.78.6.413.
14. Наказ МОЗ України № 787 від 29.12.2020 «Безпліддя». Київ: МОЗ України; 2020. (нормативний документ, DOI не присвоєно).
15. Leli C., Mencacci A., Latino M.A., Clerici P. *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in women of child-bearing age by multiplex real-time PCR: Italian multicentre study. *J Infect Public Health*. 2018;11(5):713–8. DOI: 10.1016/j.jiph.2017.12.012.
16. Бубнова О.О., Ісаєнко Л.В., Сологуб І.А. Ефективність озонотерапії у комплексному лікуванні хронічного цервіциту: клінічні спостереження. *Ліки України*. 2021;3(244):51–5.