medicina

Стабилни озониди плюс витамин Е ацетат (Ozoile) за лечение на урогенитален синдром

Carlo Ronsini[1,*], Irene Iavarone[2], Natalino Lacerenza[1], Giada Andreoli[1], Maria Giovanna Vastarella[1], Pasquale De Franciscis[1], Mario Passaro[2], Raffaella De Simone[3], Domenico Giraldi[4], Rosalia Lizza[5] and Giampaolo Mainini[2]

1 Department of Woman, Child and General and Specialized Surgery, University of Campania "Luigi Vanvitelli", 81100 Naples, Italy; n.lacerenza@yahoo.com (N.L.); andreoli.giada@gmail.com (G.A.); mariagiovanna.vastarella@unicampania.it (M.G.V.); pasquale.defrancoscis@unicampania.it (P.D.F.)
2 Società Campano Calabro Apulo Lucana di Ginecologia ed Ostetricia (S.C.C.A.L.), 80133 Naples, Italy; ireneiavarone2@gmail.com (I.I.); pm70doc@gmail.com (M.P.); giampaolomainini@libero.it (G.M.)
3 UOC di Ginecologia ed Ostetricia AORN A. Cardarelli, 80131 Naples, Italy; raffaelladesimone@yahoo.it
4 AORN S. G. Moscati, 83100 Avellino, Italy; domenico.giraldi@gmail.com
5 UOC di Ginecologia ed Ostetricia PO San Luca, 84078 Vallo della Lucania, Italy; rosalializza@hotmail.it
* Correspondence: carlo.ronsini@unicampania.it

Резюме: *Предистория и цели:* Урогениталният синдром, по-рано дефиниран като вулвовагинална атрофия, се проявява с признаци и симптоми, произтичащи от намаляване на естрогена в женския пикочно-полов тракт. Стабилните озониди могат да бъдат производни на артемизинин, и за тях е установено, че са стабилни срещу силни основни и киселинни условия. Витамин Е е важен антиоксидант, който понижава производството на реактивни кислородни видове при окисляването на мазнините и излъчването на свободни радикали, и така намалява клетъчното увреждане и стареенето. Основната цел на настоящото проучване беше да се оценят положителните ефекти на съставка, съдържаща озониди с витамин Е ацетат (Ozoile) върху облекчаването на симптомите на урогениталния синдром след максимум 20 дни лечение. *Материали и методи*: Критериите за включване на пациентите бяха жени в детеродна възраст или в менопауза, съобщаващи за симптоми, свързани с урогениталния синдром, като болка, парене, лоша миризма, диспареуния (болезнен полов акт), сухота, сърбеж, кървене и нервност. Критериите за изключване са синдром на Сьогрен и пациенти, на които е прилагана ретиноева киселина - агент, който причинява сухота на лигавицата. Участниците попълниха въпросник преди и след 20 дни лечение. *Резултати:* Честотата на болката намалява от 16,7% на 11,8% (p-стойност < 0,0001). В допълнение, средната интензивност на симптомите намалява от 2,10 до 0,87 (p-стойност <0,0001). Сухотата е най-честият симптом преди лечението и намалява от 85,5% на 53,8% (p-стойност <0,0001) (средно: 2,21 спрямо 0,90; p-стойност <0,0001). *Заключения:* Ozoile е ефективен за намаляване на повечето гинекологични симптоми, свързани с урогениталния синдром. Необходими са обаче допълнителни проучвания, за да се сравни неговият ефект с други стандарти на грижа.

Ключови думи: урогенитален синдром; вулвовагинална атрофия; озониди; витамин Е

Citation: Ronsini, C.; Iavarone, I.; Lacerenza, N.; Andreoli, G.; Vastarella, M.G.; De Franciscis, P.; Passaro, M.; De Simone, R.; Giraldi, D.; Lizza, R.; et al. Stable Ozonides plus Vitamin E Acetate (Ozoile) for Treatment of Genitourinary Syndrome. *Medicina* **2024**, *60*, 880. https://doi.org/10.3390/medicina60060880

Academic Editor: Dah-Shyong Yu

Received: 18 April 2024
Revised: 14 May 2024
Accepted: 26 May 2024
Published: 27 May 2024

Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

1. Въведение

Урогениталният синдром, дефиниран по-рано като вулвовагинална атрофия, се проявява с признаци и симптоми, произтичащи от намаляването на естрогена в пикочо-уринарния тракт на жената. Този синдром води както до генитални дисфункции, като сухота, диспареуния, парене и дразнене, така и до уринарни дисфункции, като дизурия (затруднено и болезнено уриниране), никтурия (необходимост от ставане през нощта за уриниране), неотложност на уринирането и рецидивиращи инфекции на пикочните пътища [1]. Вагинитът е често срещано състояние, възникващо по време на живота на жените, което може да бъде причинено от инфекциозни или възпалителни процеси или след промяна в нормалната вагинална микробиота [2]. Характерните симптоми, възникващи при атрофичния вагинит, са вагинална сухота, дизурия, необичайно вагинално течение, сърбеж, парене и диспареуния [3]. Вагиналната сухота е типичен проблем за продължителността на живота на жените, възникващ във всички възрасти, но предимно след менопаузата [4]. Повечето жени, засегнати от вагинална или вулвовагинална атрофия, съобщават, че страдат от вагинална сухота, както се получава и при пациенти, приемащи орални контрацептиви [4]. Дефиницията за вулвовагинална атрофия включва често срещани оплаквания, които се дължат на намалената хетерогенизация на вагиналната тъкан. Това води до няколко симптома, като вагинална сухота, дразнене, болезненост и диспареуния, които са свързани с често уриниране, неотложно уриниране и импулсна инконтиненция, които могат да се идентифицират като урогенитален синдром [5–7]. Вулвовагиналната атрофия е свързана най-вече с понижени нива на естроген, като например в менопаузалния период [5,8]. В ранния пременопаузен период има честота на вулвовагинална атрофия от около 4%, докато в късния постменопаузен период това нараства до 47% [5].

Стабилните озониди могат да бъдат производни на артемизинин, и за тях е установено, че са стабилни срещу силни основни и киселинни условия [9]. 1,2,4-триоксолан (озонид) е показал няколко биологични активности, като антиинфекциозна, противогъбична, противовъзпалителна, противоракова, антипролиферативна и антиаритмична активност [9]. Друг метод на лечение е витамин Е, прилаган локално: витамин Е е важен антиоксидант, който понижава производството на реактивни кислородни видове при окисляването на мазнините и излъчването на свободни радикали, и така намалява клетъчното увреждане и стареенето [10]. Тези свойства позволяват на витамин Е да възстановява вагиналния епител, като подобрява активността на лигавичните клетки в същия контекст и по този начин намалява възпалителните процеси [11]. Тези елементи указват положителен ефект върху вулвовагиналната атрофия [11].

Основната цел на настоящото проучване беше да се оценят положителните ефекти на съставка, съдържаща озониди с витамин Е ацетат (Ozoile) върху облекчаване на симптомите на урогениталния синдром след 20 дни лечение.

2. Материали и методи

2.1. *Изследвана популация*

Настоящото проучване беше проспективен моноцентричен интервенционален кохортен анализ, проведен от октомври 2023 г. до януари 2024 г. в Катедрата по женска, детска и обща и

специализирана хирургия на University of Campania “Luigi Vanvitelli и одобрен от Комитета по етика и Институционалния надзорен съвет на горепосочената институция.

Критериите за включване на пациенти са жени в детеродна възраст или в менопауза, съобщаващи за симптоми, свързани с урогениталния синдром, като болка, парене, лоша миризма, диспареуния, сухота, сърбеж, кървене и нервност. Критериите за изключване са синдром на Сьогрен, ревматологични състояния, водещи до сухота на лигавицата, и пациенти, на които е прилагана ретиноева киселина - агент, който причинява сухота на лигавицата. Това проучване е в съответствие с Декларацията от Хелзинки и всеки пациент е подписал формуляр за информирано съгласие, с който се съгласява да участва в това проучване. На участниците е прилагана съставка, съдържаща озониди с витамин Е ацетат, регистрирана като Ozoile.

2.2. Процедури на проучването

В деня на първия преглед участниците бяха помолени от лекар да отговорят на въпросите, съдържащи се във въпросник. Въпросникът беше съставен с цел откриване на симптоми на урогенитален синдром и беше одобрен от Институционалния надзорен съвет на институцията. Кандидатите бяха идентифицирани само чрез началните букви на тяхното име и фамилия (за да се защити поверителността им), тяхната възраст и категория на фертилност, която може да бъде предпубертетна възраст, детеродна възраст, менопауза или бременност. След това беше извършен гинекологичен преглед от опитен гинеколог. Бяха оценени както датата на първото посещение, така и датата на първия вагинален тампон - с резултата от съответната проба. Потвърдена или отхвърлена бе диагнозата вагинит. На второ място, клиницистът оцени наличието на дизурия и нейната интензивност. Етапите на интензивност бяха определяни като леки, умерени или тежки. Освен това се отчиташе проява на следните симптоми: болка, парене, лоша миризма, диспареуния, сухота, сърбеж, кървене, нервност и придържане към лечението. Също така бе регистриран интензитетът на симптомите, определен като лек, умерен или тежък. На пациентите бе прилагано лечение на базата на Ozoile, което да се използва два пъти на ден (2 до 3 впръсквания) в продължение на 10 до 15 дни. След това лечението бе продължено с 1 приложение на ден в продължение на 5 до 20 дни, в зависимост от облекчението на пациентите, като се взе предвид поносимостта, стабилизирането и изчезването на симптомите.

В деня на втория преглед, настъпил 7 ± 3 дни след последния ден от лечението, в горепосочения въпросник бяха докладвани следните данни: датата на прегледа, резултатът от вагиналната проба и накрая, интензивността на симптомите, споменати по време на първия преглед. Параметрите на оценката бяха едни и същи, т.е. леки, умерени или тежки, за да се установи дали има ползи. Освен това е оценена евентуална болка след прилагането на Ozoile и - ако е налице - колко време е продължила, като възможните отговори са между само първоначално, в рамките на 15 минути или над 15 минути.

Времето за подобрение от началото на лечението също беше съобщавано, като възможните отговори бяха незабавно, в рамките на първите 5 дни и след първите 10 дни. Продължителността на лечението варираще между 10 и 20 дни след приключване на въпросника със симптоматичен анализ, резултатите от който биха могли да бъдат без промяна, с подобрение или липсващи в сравнение с времето преди началото на лечението.

2.3. Статистически анализ

Средните стойности и диапазоните бяха използвани като описателни параметри на характеристиките на пробата. Интензитетът на симптоматиката бе отразена като параметрична скала от стойности: 0 = липсващ; 1 = лек; 2 = умерен; и 3 = тежък. Времето за лечение бе отчетено от деня на първото приложение до деня на последното приложение и бе отразено в дни. Проявата на отделни събития в рамките на извадката се отчиташе като процент. Тест Chi2 бе използван за сравнение на честотите на наблюдаваните стойности. Съобщените средни стойности на симптомите преди и след лечението бяха сравнени с помощта на t-тест на Стюдънт за сдвоени зависими променливи. Средните стойности за резултат с единичен симптом бяха сравнени със средните стойности след лечението само при пациенти, които са имали симптома при включването, с отчетена стойност ≥1. Софтуерът Statistical Package for Social Sciences, версия 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) беше прилаган за всички статистически изчисления. За всички извършени анализи *p*-стойност от <0,05 се счита за значима.

3. Резултати

Между май 2023 г. и декември 2023 г. в нашата институция лекувахме 186 пациенти с вагинит и/или дизурия за урогенитален синдром с Ozoile. Средната възраст на тестовата проба бе 49,3 години. 63,4% от лекуваните пациенти бяха в менопауза. Всички жени преди лечението бяха подложени на вагинален тампон за патогени. Общо 55 пациенти (29,5%) бяха с положителен резултат от тампона. Двата най-често присъстващи патогена бяха E. coli (12,3%) и C. albicans (8,1%). Всички пациенти имаха при записване поне един от следните симптоми: болка, парене, лоша миризма, диспареуния, сухота, сърбеж, кървене или нервност. Характеристиките на извадката са обобщени в Таблица 1.

Таблица 1. Характеристики на пациентите

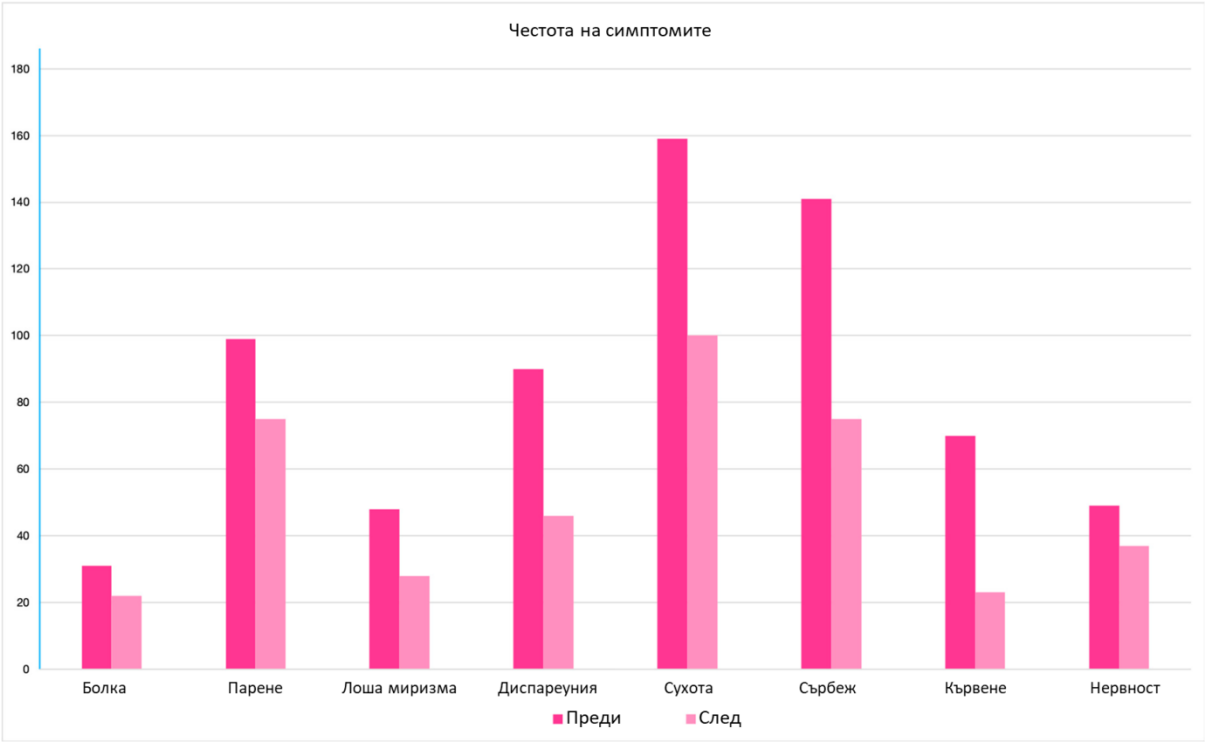
186 пациенти	**Средно (диапазон) или брой (%)**
Възраст	49.3 (16–82)
– предпубертетна	4 (2.2)
– детеродна	64 (34.4)
– менопауза	118 (63.4)
Позитивност на вагиналната проба	55 (29.5)
– E. Coli	23 (12.3)
– C. albicans	15 (8.1)
Вагинит	36 (19,4)
Дизурия	172 (82.5)
Болка	31 (16.7)
Парене	99 (53.2)
Лоша миризма	48 (25.8)
Диспареуния	90 (48.4)
Сухота	159 (85.5)
Сърбеж	141 (75.8)
Кървене	70 (37.6)
Нервност	49 (26.3)

Резултат

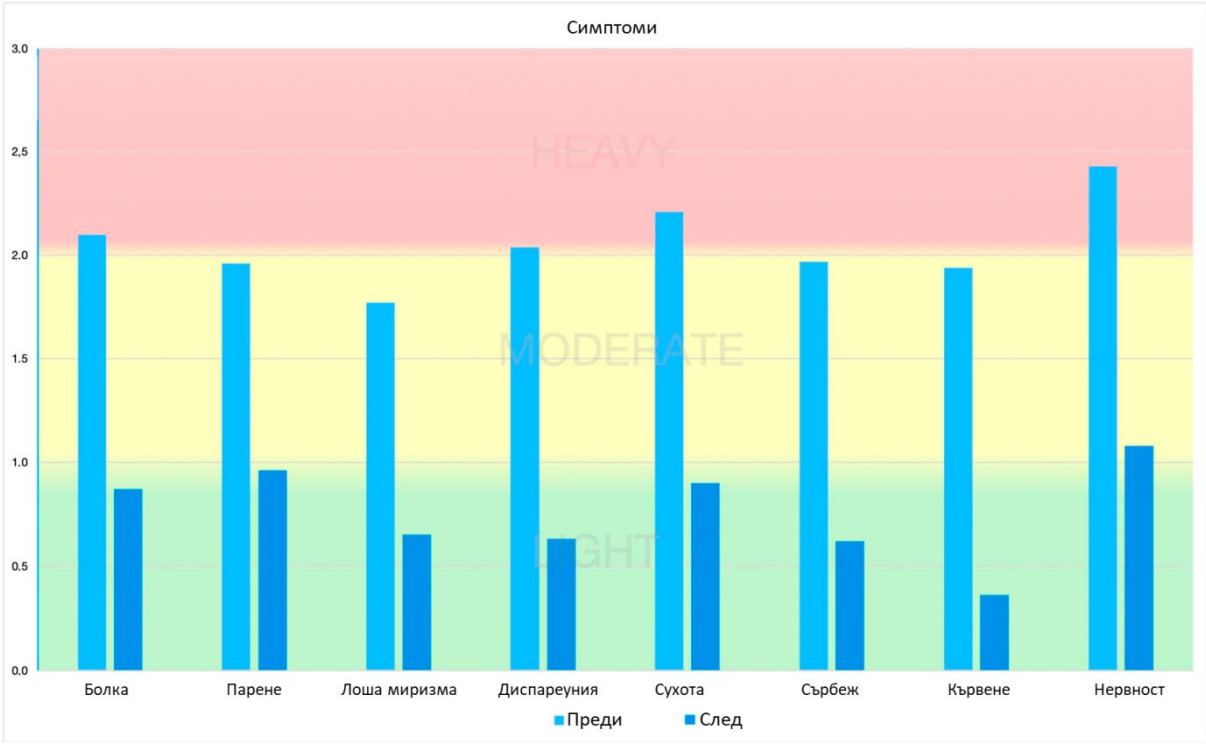
След приложението на Ozoile се наблюдава намаляване на честотата и интензитета на всички анализирани симптоми. Честотата на болката намалява от 16,7% на 11,8% (p-стойност <0,0001). В допълнение, средната интензивност на симптомите намалява от 2,10 до 0,87 (p-стойност <0,0001). Паренето намалява от 53,2% на 40,3% (p-стойност <0,0001) (средно: 1,96 спрямо 0,96; p-стойност <0,0001). Лоша миризма е докладвана само от 28 пациенти след лечението (15,1%) спрямо 48 (25,8%) преди лечението (p-стойност < 0,0001) (средно: 1,77 спрямо 0,65; p-стойност < 0,0001). Диспареунията е намалена от 48,4% на 24,7% (p-стойност <0,0001) (средно: 2,04 спрямо 0,63; p-стойност <0,0001). Сухотата е най-честият симптом преди лечението и намалява от 85,5% на 53,8% (p-стойност <0,0001) (средно 2,21 спрямо 0,90; p-стойност <0,0001). Сърбежът е намален от 75,8% на 40,3% (p-стойност <0,0001) (средно: 1,97 спрямо 0,62; p-стойност <0,0001). Общо 70 пациенти съобщават за кръвозагуба преди лечението (37,6%). Само 23 (12,4%) също съобщават за този симптом след лечението (p-стойност < 0,0001) (средно: 1,94 спрямо 0,36; p-стойност < 0,0001). И накрая, чувството на нервност е намалено от 26,3% на 19,9% (p-стойност <0,0001) (средно: 2,43 спрямо 1,08; p-стойност <0,0001). Всички пациенти са подложени на вагинален тампон след лечението. Не беше открита положителна проба. Данните за клиничните резултати са обобщени в Таблица 2. Развитието на симптоматиката преди и след лечението е показано на Фигури 1 и 2.

Таблица 2. Клинични резултати и клинична честота на симптомите. NA = Не е приложимо.

Симптом	**Средна стойност преди**	**Средна стойност след**	***p*-стойност**
Болка	2.10	0.87	<0.0001
Парене	1.96	0.96	<0.0001
Лоша миризма	1.77	0.65	<0.0001
Диспареуния	2.04	0.63	<0.0001
Сухота	2.21	0.9	<0.0001
Сърбеж	1.97	0.62	<0.0001
Кървене	1.94	0.36	<0.0001
Нервност	2.43	1.08	<0.0001
Симптом	**Брой (%)**	**Брой (%)**	**Брой (%)**
Болка	31 (16.7)	22 (11.8)	<0.0001
Парене	99 (53.2)	75 (40.3)	<0.0001
Лоша миризма	48 (25.8)	28 (15.1)	<0.0001
Диспареуния	90 (48.4)	46 (24.7)	<0.0001
Сухота	159 (85.5)	100 (53.8)	<0.0001
Сърбеж	141 (75.8)	75 (40.3)	<0.0001
Кървене	70 (37.6)	23 (12.4)	<0.0001
Нервност	49 (26.3)	37 (19.9)	<0.0001
Позитивна вагиналната проба	55 (29.5)	0 (0)	NA
– E. Coli	23 (12.3)	0 (0)	
– C. albicans	15 (8.1)	0 (0)	



Фигура 1. Честота на симптомите.



Фигура 2. Интензивност на симптомите.

Общо 59 пациенти (32,3%) усещат парене по време на вулвовагиналното приложение на Ozoile. От тях 88,1% съобщават за симптома само при непосредственото приложение. Други 10,2% съобщават за отзвучаване на симптомите в рамките на първите 15 минути. Само един случай съобщава за дискомфорт с продължителност над 15 минути. Общо 180 (96,8%) пациенти са почувствали известна степен на облекчение след лечението. 98,7% от пациентите са постигнали пика на облекчение след лечението в рамките на 10 дни от лечението, а 28 пациенти (15,1%) съобщават за пълно отшумяване на симптомите. От тези пациенти 10,7% са имали незабавно отзвучаване на симптомите и 57,1% в рамките на първите 5 дни от лечението. Лечението е с продължителност не по-малко от 10 дни и не повече от 20 дни, със средна продължителност 16,05 дни. Данните за модалностите на лечението са обобщени в Таблица 3.

Таблица 3. Резултати от лечението.

	Брой (%)
Парене при приложение	59 (32.3)
– само по време на приложение	52 (88.1)
– ≤15 минути	6 (10.2)
– >15 минути	1 (1.7)
Симптоматика	
– Същата	6 (3.2)
– Частично облекчение	152 (81.7)
– Пълно облекчение	28 (15.1)
Дни за постигане на най-добър резултат	
– Незабавно	5 (2.7)
– ≤5 дни	72 (38.7)
– 5 до 10 дни	107 (57.5)
– >10 дни	2 (1.1)
Дни за постигане на пълно облекчение	
– Незабавно	3 (10.7)
– ≤5 дни	16 (57.1)
– 5 до 10 дни	8 (28.6)
– >10 дни	1 (3.6)
Средна продължителност на лечението (дни)	16.05 (10-20)

4. Дискусия

Урогениталният синдром има голямо влияние върху качеството на живот на пациентите [12]. Огромното разнообразие от симптоми, свързани с този синдром, води до различни клинични форми на проявяване с различна степен на тежест. Усещането за дискомфорт, което жената чувства, може да е резултат от различни симптоми. Въпреки това, това състояние намира обща основа в своите прояви под формата на локална иритация, дължаща се на атрофия на лигавицата, инфекция или възпаление [1]. Освен това, тъй като вагината е самозащитаваща се система, появата на изменения, водещи до урогенитален синдром, има за резултат порочен кръг, който неизбежно влошава симптоматиката. Това състояние не трябва да се разбира само като такова, засягащо пациенти в менопауза, но и като такова, което излага жената на цяла поредица от последствия при загуба на вагинално благосъстояние. Бактериалният дисбаланс може да представлява както причина, така и последствие. Близо 30 процента от пациентите, които участваха в нашето проучване, имаха позитивен за инфекция вагинален тампон.

Благосъстоянието на вагиналната микробиота е от решаващо значение както за поддържане на гениталния здравен статус на пациентката, така и за предотвратяване на появата на по-нататъшни заболявания, като цистит или ендометриоза [13,14]. Като доказателство, че влошеното качество на лигавицата е предразполагащ фактор за развитието на инфекции, никоя от нашите пациентки след лечението не показа вагинален бактериален дисбаланс. Същият принцип важи и за още един от разглежданите симптоми, лошата миризма. В нашето проучване Ozoile подобри това състояние по отношение на честотата (25,8% срещу 15,1%; p-стойност < 0,0001) и интензивността (1,77 срещу 0,65; p-стойност < 0,0001), поддържайки симптома, когато не е напълно разрешен, доста под допустимия праг. Друг основен принцип на оплакванията, свързани с урогениталния синдром, е възпалителният статус. Известно е, че вагиналното използване на витамин Е е ефективно при краткосрочно лечение на урогенитален синдром [11].

Употребата му обаче все още се дискутира поради липса на стандартизация на приложението и дозите. Прилагането му през стабилни озониди, които са смес от кислород и озон, свързани с олеиновите връзки на мастните киселини от маслиново масло, гарантира доставянето на витамин Е вагинално, и регулира генната транскрипция като стимулира възстановяването на тъканни увреждания чрез активиране на сигнални функции, свързани с окислително-редукционни реакции на озонови и кислородни молекули [15,16]. Този механизъм включва противовъзпалителен ефект от една страна [17] и микробициден ефект от друга.

Изглежда, че микробицидният ефект е широкоспектърен поради високия афинитет към протеиновите компоненти на бактериалната и гъбичната стена и окисляващото действие на биопероксидите [18]. Противовъзпалителният ефект е свързан с инхибирането на COX2 и с инхибирането на последващото производство на простагландини. В областта на ортопедията, рандомизирано клинично изпитване на 180 пациенти показа, че използването на Ozoile като локално противовъзпалително средство е по-добро от НСПВС при контролиране на болката в ставите [19].

Предишни in vitro проучвания демонстрираха антимикробното действие и мощната способност на озона да намалява растежа на бактерии и мицети [20].

Следователно използването на Ozoile повлиява както възпалението, така и факторите на бактериална колонизация, които могат да лежат в основата на урогениталния синдром. И накрая, употребата на Ozoile има също така документирано действие за ремоделиране на тъканите. Той активира синтеза на индуцируем от хипоксия фактор HIF-1 алфа и VEGF (съдово-ендотелния растежен фактор), насърчавайки резистентност към хипоксия и неоангиогенеза [21–25].

Ограниченията на нашето изследване включват неговия обсервационен характер, който ограничава сравнението с други терапии, като например локално използване на естроген или хиалуронова киселина. Краткият период на наблюдение също може да породи неточни заключения. В допълнение, оценката на ефикасността на Ozoile се основава на симптоми, докладвани от пациента, и така излага достоверността на данните на влиянието на плацебо ефект. Независимо от това, високата отчетена ефикасност, размерът на изследваната проба и солидната статистическа значимост осигуряват отлична основа за бъдещи изследвания относно

употребата на този продукт при лечението на урогенитален синдром. В допълнение, 30% от нашата кохорта имаха положителни тампони и тези инфекции бяха лекувани с терапии, различни от Ozoile. За съжаление нямаме данни за корелацията между симптомите и положителността на вагиналния тампон при жени в детеродна възраст и в менопауза. Би било интересно да се проучи тази връзка в по-нататъшни проучвания.

5. Заключения

Успокояващото и антимикробно действие на Ozoile бе демонстрирано като ефективно за намаляване на гинекологичните симптоми, свързани с урогениталния синдром. Несравнителният характер на това проучване обаче го прави полезно само като база за бъдещи изследвания и сравнения с настоящите стандарти за лечение. Препоръчителни са бъдещи проучвания, фокусирани върху обективизирането на тъканния отговор чрез проби от биопсия, а не само върху симптоматиката, докладвана от пациентите. Колкото и да са интересни данните за локалната употреба на витамин Е, изглежда, че те не са включени в основните международни насоки [22,23].

Авторски принос: C.R.: формален анализ, обработка на данни, методология, валидиране и писане - преглед и редактиране; I.I.: обработка и писане на данни - оригинална чернова; N.L.: обработка и писане на данни - оригинална чернова; G.A.: формален анализ и обработка на данни; M.G.V.: обработка на данни; P.D.F.: валидиране; MP: обработка на данни; R.D.S.: обработка на данни; D.G.: обработка на данни; R.L.: методология; G.M.: концептуализация, администриране на проекти и валидиране. Всички автори са прочели и са съгласни с публикуваната версия на ръкописа.

Финансиране: Това изследване не получи външно финансиране.

Декларация на институционалния надзорен съвет: Това проучване е проведено в съответствие с Декларацията от Хелзинки и е одобрено от Комитета по етика на „Società Campano Calabro Apulo Lucana di Ginecologia ed Ostetricia“ (договор, сключен на 6 септември 2022 г. — Prot. 07/2022/SCAL от 13 септември 2022 г.).

Изявление за информирано съгласие: Беше получено информирано съгласие от всички участници в това проучване.

Декларация за наличност на данните: Данните са защитени от съображения за поверителност, те могат да бъдат споделени при поискване от съответния автор.

Конфликти на интереси: Авторите декларират липса на конфликт на интереси.

Библиография

1. Valadares, A.L.R.; Junior, J.K.; Paiva, L.H.S.d.C.; Nasser, E.J.; da Silva, C.R.; Nahas, E.A.P.; Baccaro, L.F.C.; Rodrigues, M.A.H.; Albernaz, M.A.; Wender, M.C.O.; et al. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* **2022**, *44*, 319–324. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
2. Amach, M.L.; Wygant, J.N.; Casey, P.M. Evaluation and Management of Vaginitis. *Mayo Clin. Proc.* **2022**, *97*, 347–358. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
3. Stika, C.S. Atrophic vaginitis. *Dermatol. Ther.* **2010**, *23*, 514–522. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
4. Edwards, D.; Panay, N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: How important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* **2016**, *19*, 151–161. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
5. Mac Bride, M.B.; Rhodes, D.J.; Shuster, L.T. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin. Proc.* **2010**, *85*, 87–94. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
6. Muhleisen, A.L.; Herbst-Kralovetz, M.M. Menopause and the vaginal microbiome. *Maturitas* **2016**, *91*, 42–50. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

7. Lin, Y.-P.; Chen, W.-C.; Cheng, C.-M.; Shen, C.-J. Vaginal pH Value for Clinical Diagnosis and Treatment of Common Vaginitis. *Diagnostics* **2021**, *11*, 1996. [Google Scholar] [CrossRef]
8. Leclair, C.M. Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. *Obstet. Gynecol.* **2020**, *135*, e1–e17. [Google Scholar] [CrossRef]
9. Chaudhary, S.; Sharma, V.; Jaiswal, P.K.; Gaikwad, A.N.; Sinha, S.K.; Puri, S.K.; Sharon, A.; Maulik, P.R.; Chaturvedi, V. Stable Tricyclic Antitubercular Ozonides Derived from Artemisinin. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4948–4951. [Google Scholar] [CrossRef]
10. Burton, G.W.; Joyce, A.; Ingold, K.U. Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes? *Arch Biochem. Biophys.* **1983**, *221*, 281–290. [Google Scholar] [CrossRef]
11. Porterfield, L.; Wur, N.; Delgado, Z.S.; Syed, F.; Song, A.; Weller, S.C. Vaginal Vitamin E for Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J. Menopausal. Med.* **2022**, *28*, 9–16. [Google Scholar] [CrossRef]
12. Duarte, P.R.; Martín, M.T.M.; Moya, M.d.M.M.; Prados, P.A. Quality of life analysis measured with the Cervantes 16 scale in treated menopausal women with genitourinary syndrome. *J. Comp. Eff. Res.* **2022**, *11*, 1365–1374. [Google Scholar] [CrossRef]
13. Sekito, T.; Wada, K.; Ishii, A.; Iwata, T.; Matsubara, T.; Tomida, S.; Watanabe, M.; Araki, M.; Sadahira, T. Etiology of recurrent cystitis in postmenopausal women based on vaginal microbiota and the role of Lactobacillus vaginal suppository. *Front. Microbiol.* **2023**, *14*, 1187479. [Google Scholar] [CrossRef]
14. Iavarone, I.; Greco, P.F.; La Verde, M.; Morlando, M.; Torella, M.; de Franciscis, P.; Ronsini, C. Correlations between Gut Microbial Composition, Pathophysiological and Surgical Aspects in Endometriosis: A Review of the Literature. *Medicina* **2023**, *59*, 347. [Google Scholar] [CrossRef]
15. Ciarleglio, G.; Vella, S.; Toto, E.; Santonicola, M.G. Emulsion-based multi-responsive microspheres for the delivery of lipophilic Ozoile. *Ceram. Int.* **2023**, *49*, 24517–24524. [Google Scholar] [CrossRef]
16. Bertuccio, M.P.; Rizzo, V.; Arena, S.; Trainito, A.; Montalto, A.S.; Caccamo, D.; Currò, M.; Romeo, C.; Impellizzeri, P. Ozoile Reduces the LPS-Induced Inflammatory Response in Colonic Epithelial Cells and THP-1 Monocytes. *Curr. Issues Mol. Biol.* **2023**, *45*, 1333–1348. [Google Scholar] [CrossRef]
17. Tasinato, R.; Zagolin, G.; Loss, G.; Tasinato, M.; Cassino, R.; Degli Angeli, G. Advantages of the Topical Application of Ozoile in the Healing of Venous Ulcers of the Lower Limbs. A Randomized Clinical Study. *Biomed. J. Sci. Tech. Res.* **2022**, *47*, 38603–38608. [Google Scholar] [CrossRef]
18. Russo, T.; Currò, M.; Ferlazzo, N.; Caccamo, D.; Perrone, P.; Arena, S.; Antonelli, E.; Antonuccio, P.; Ientile, R.; Romeo, C.; et al. Stable Ozonides with Vitamin E Acetate versus Corticosteroid in the Treatment of Lichen Sclerosus in Foreskin: Evaluation of Effects on Inflammation. *Urol. Int.* **2019**, *103*, 459–465. [Google Scholar] [CrossRef]
19. Barros, S.; Ribeiro, A.P.D.; Offenbacher, S.; Loewy, Z.G. Anti-Inflammatory Effects of Vitamin E in Response to *Candida albicans*. *Microorganisms* **2020**, *8*, 804. [Google Scholar] [CrossRef]
20. Currò, M.; Russo, T.; Ferlazzo, N.; Caccamo, D.; Antonuccio, P.; Arena, S.; Parisi, S.; Perrone, P.; Ientile, R.; Romeo, C.; et al. Anti-Inflammatory and Tissue Regenerative Effects of Topical Treatment with Ozonated Olive Oil/Vitamin E Acetate in Balanitis Xerotica Obliterans. *Molecules* **2018**, *23*, 645. [Google Scholar] [CrossRef]
21. Ronsini, C.; Fumiento, P.; Iavarone, I.; Greco, P.F.; Cobellis, L.; De Franciscis, P. Liquid Biopsy in Endometriosis: A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 6116. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
22. Faubion, S.S.; Kingsberg, S.A.; Clark, A.L.; Kaunitz, A.M.; Spadt, S.K.; Larkin, L.C.; Mitchell, C.M.; Shifren, J.L.; Simon, J.A.; McClung, M.R. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* **2020**, *27*, 976–992. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
23. Hirschberg, A.L.; Bitzer, J.; Cano, A.; Ceausu, I.; Chedraui, P.; Durmusoglu, F.; Erkkola, R.; Goulis, D.G.; Kiesel, L.; Lopes, P.; et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas* **2021**, *148*, 55–61. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
24. Greco, E.; Yakovlev, P.; Kornilov, N.; Vyatkina, S.; Bogdanova, D.; Ermakova, M.; Tarasova, Y.; Tikhonov, A.; Pendina, A.; Biricik, A.; et al. Two clinical case reports of embryonic mosaicism identified with PGT-A persisting during pregnancy as true fetal mosaicism. *Hum. Reprod.* **2023**, *38*, 315–323. [Google Scholar] [CrossRef]
25. Ronsini, C.; Mosca, L.; Iavarone, I.; Nicoletti, R.; Vinci, D.; Carotenuto, R.M.; Pasanisi, F.; Solazzo, M.C.; De Franciscis, P.; Torella, M.; et al. Oncological outcomes in fertility-sparing treatment in stage IA-G2 endometrial cancer. *Front. Oncol.* **2022**, *12*, 965029. [Google Scholar] [CrossRef]