

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное учреждение  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ЦЕНТР АКУШЕРСТВА, ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕРИНАТОЛОГИИ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В. И. КУЛАКОВА»

*На правах рукописи*

ДОВГАНЬ

Алина Анатольевна

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИН И  
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ОТ COVID-19:  
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

3.1.4. – Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

д.м.н., проф. Долгушина Н.В.

д.м.н. Менжинская И.В.

Москва – 2022

# ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Новая коронавирусная инфекция, вызываемая SARS-CoV-2.....	11
1.2. Влияние COVID-19 на акушерские и перинатальные исходы .....	13
1.3. Репродуктивная функция у женщин, методы оценки репродуктивной функции ...	16
1.4. Влияние COVID-19 на репродуктивную функцию .....	20
1.5. Виды вакцин и влияние вакцинации на репродуктивную функцию .....	24
1.6. Виды аутоантител, влияние аутоантител на репродуктивную функцию у женщин ... .....	34
1.7. Виды вакцин от COVID-19 и влияние вакцин от COVID-19 на репродуктивную функцию у женщин .....	47
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	51
2.1. Материал исследования .....	51
2.2. Методы исследования .....	54
2.2.1. Общеклинические методы исследования .....	57
2.2.2. Лабораторные методы исследования .....	58
2.2.2.1. Общий анализ крови .....	58
2.2.2.2. Определение РНК SARS-Cov-2 .....	59
2.2.2.3. Исследование уровня противовирусных антител .....	59
2.2.2.4. Гормональное исследование .....	61
2.2.2.5. Исследование антифосфолипидных антител .....	62
2.2.2.6. Исследование других аутоиммунных антител .....	64
2.2.2.7. Исследование иммунного статуса .....	71
2.2.3. Ультразвуковое исследование матки и придатков .....	72
2.2.4. Обследование пациенток в программах ВРТ .....	72
2.2.5. Статистическая обработка полученных данных .....	74
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	76
3.1 Клинико-anamnestические данные пациенток, включенных в исследование .....	76
3.2. Специфический иммунный ответ на вакцинацию .....	78
3.3. Побочные проявления после вакцинации.....	78
3.4. Овариальный резерв и менструальный цикл до и после вакцинации.....	79
3.5. Уровень антифосфолипидных антител до и после вакцинации .....	84
3.6. Уровень других аутоиммунных антител до и после вакцинации .....	88
3.7. Связь между уровнем аутоантител и уровнем противовирусных антител .....	92
3.8. Параметры иммунограммы до и после вакцинации .....	93
3.9. Исходы программ ВРТ у пациенток после проведенной вакцинации от COVID-19.. .....	96
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	100
ВЫВОДЫ .....	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	112
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	116
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	148

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

COVID-19 («Coronavirus disease 2019») является опасной острой респираторной вирусной инфекцией, вызываемой РНК-вирусом SARS-CoV-2. Более чем за два года распространение инфекции приобрело характер пандемии и охватило более 500 млн человек по всему миру. Единственным эффективным методом борьбы с данной инфекцией является вакцинопрофилактика. В мире сегодня применяется более 30 вакцин ([https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status\\_COVID\\_VAX\\_02April2022.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_02April2022.pdf)), еще около 150 находятся на стадии клинических исследований (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>). Вакцины от COVID-19 классифицируются на комбинированные векторные вакцины, содержащие рекомбинантные аденовирусные частицы, мРНК-вакцины, однокомпонентные адъювантные пептидные вакцины и цельные инактивированные вакцины [1].

До пандемии COVID-19 влияние вакцин на репродуктивную систему человека изучалось недостаточно, имелись единичные исследования, оценивающие влияние введения разных видов вакцин на фертильность и репродуктивные исходы у животных [2, 3] и человека [4–7]. Одним из возможных механизмов нарушения репродуктивной функции под действием вакцинации может быть развитие аутоиммунного процесса с вовлечением гонад, других эндокринных органов или развитие антифосфолипидного синдрома (АФС) [8]. Наиболее часто избыточный аутоиммунный ответ был описан при применении вакцин, содержащих адъюванты [9]. Среди механизмов, участвующих в развитии аутоиммунных реакций, вызванных адъювантами, рассматриваются поликлональная активация В-лимфоцитов,

взаимодействие с Toll-like рецепторами, транслокация антигенов и перекрестная реактивность (мимикрия) [10].

В связи с массовой вакцинопрофилактикой населения значительно возрос научный интерес к изучению влияния вакцин от COVID-19 на репродуктивное здоровье мужчин и женщин, однако к настоящему времени опубликовано всего несколько работ, выполненных на небольших выборках пациентов, в которых не было подтверждено негативное влияние вакцинации против COVID-19 на сперматогенез у мужчин, гормональный профиль и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин [11–22]. При этом не проводились исследования по изучению влияния отечественных вакцин на репродуктивное здоровье женщин, а также, не исследовались механизмы воздействия вакцин от COVID-19 на репродуктивную функцию человека.

### **Цель исследования**

Цель исследования - изучить влияние комбинированной векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, на репродуктивное здоровье женщин на основании оценки овариальной и менструальной функции, аутоиммунного ответа и иммунного статуса.

### **Задачи исследования**

1. Проанализировать клинико-anamnestические данные пациенток, включенных в исследование.
2. Оценить иммунный ответ к SARS-CoV-2 (уровень антител класса G к S-белку) после иммунизации комбинированной векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

3. Определить частоту побочных проявлений после иммунизации (ПППИ) комбинированной векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

4. Изучить параметры овариального резерва и менструального цикла у женщин до и после вакцинации, а также репродуктивные исходы у пациенток, обратившихся после вакцинации для лечения бесплодия с помощью программ ВРТ.

5. Провести анализ изменения уровня аутоиммунных антител (антифосфолипидных антител, антител к ядерным антигенам, к антигенам щитовидной железы, яичников, трофобласта, гормонам) до и после вакцинации и корреляционной связи между уровнями аутоантител и гормонов, отражающих овариальный резерв.

6. Сопоставить показатели уровня аутоиммунных антител, специфического иммунного ответа к SARS-CoV-2 и параметры иммунограммы после иммунизации комбинированной векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2.

### **Научная новизна исследования**

В работе впервые проведено изучение влияния отечественной комбинированной векторной вакцины от COVID-19 на репродуктивную функцию у женщин (овариальную и менструальную функции, наступление и исходы беременности).

Изучен возможный механизм влияния вакцины на овариальный резерв, опосредованный изменением профиля аутоантител (антифосфолипидных, антител к ядерным антигенам, антигенам щитовидной железы, яичников, трофобласта, гормонам).

Исследованы специфический иммунный ответ на вакцинацию с оценкой параметров клеточного и гуморального звеньев иммунитета, особенности иммунного статуса и аутоиммунного ответа на вакцинацию против COVID-19.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты проведенного исследования позволили обосновать безопасность вакцинопрофилактики от COVID-19 в отношении репродуктивной функции женщин. Разработаны практические рекомендации по планированию беременности с учетом иммунного статуса и аутоиммунного ответа на вакцинопрофилактику. Результаты исследования могут быть использованы врачами-акушерами-гинекологами женских консультаций и центров ВРТ, а также медицинскими организациями, в которых проводится вакцинация взрослого населения.

### **Методология и методы исследования**

Исследование было проведено на базе лаборатории клинической иммунологии и клинико-диагностической лаборатории, ведение пациентов осуществлялось на базе научно-поликлинического отделения и отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). В исследование было включено 220 женщин репродуктивного возраста, которые были вакцинированы отечественной комбинированной векторной вакциной от COVID-19 в период с декабря 2020 года по декабрь 2021 года. Оценка параметров овариального резерва (гормональное исследование и ультразвуковое исследование количества антральных фолликулов), исследование уровня аутоантител (антифосфолипидных, антител к ядерным

антигенам, антигенам щитовидной железы, яичников, трофобласта, гормонам) осуществлялось дважды: до вакцинации и через 90-100 дней после введения первого компонента вакцины. У пациенток с повышением уровня аутоантител выше референсных значений было проведено их дополнительное исследование через 6 месяцев после введения 1-го компонента вакцины. У пациенток, проходящих лечение бесплодия в программах ВРТ, были оценены исходы программ ВРТ и исходы беременности.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Иммунизация комбинированной векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, не влияла на овариальный резерв и менструальный цикл у женщин репродуктивного возраста. При этом у женщин позднего репродуктивного возраста в 5,4% наблюдений отмечалось изменение уровня ФСГ и АМГ более чем на 30% от исходного уровня, свидетельствующее о вариабельности уровня гормонов яичников и гипофиза в период менопаузального перехода. Также вакцинация не влияла на частоту наступления беременности и частоту живорождения в программах ВРТ, которые соответствовали общепопуляционным данным.

2. После иммунизации комбинированной векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, у женщин отмечалось разнонаправленное изменение уровня аутоантител разной специфичности, при этом у большинства женщин содержание антител соответствовало референсным значениям. Наиболее часто у вакцинированных женщин обнаруживалось повышение выше референсного значения уровня IgM-антител к фосфатидилэтаноламину и IgG-антител к двухспиральной ДНК, которое носило транзиторный характер. Отмечалось отсутствие значимых

корреляционных связей между изменениями уровня гормонов, отражающих овариальный резерв, и уровня аутоантител.

3. Специфический противовирусный гуморальный иммунный ответ на вакцинацию не коррелировал с аутоиммунным ответом. Между уровнями аутоантител и содержанием в периферической крови активированных Т-лимфоцитов ( $CD3^+CD25^+$ ), стимулирующих антителообразование и цитотоксичность, NK-клеток ( $CD3^+CD56^+CD16^+$ ) и NKT-лимфоцитов ( $CD3^+CD56^+CD16^+$ ), В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ), продуцирующих антитела, выявлялись слабые и умеренные корреляционные связи. После вакцинации наблюдалось повышение содержания в крови количества активированных Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, снижение содержания NK-клеток и NKT-лимфоцитов в пределах референсных значений, что могло быть обусловлено проведением вакцинации. Отсутствие повышения содержания субпопуляции В1-лимфоцитов ( $CD19^+CD5^+$ ), способных продуцировать аутоантитела, подтверждало транзиторный характер образования аутоиммунных антител.

### **Степень достоверности и апробация материалов диссертации**

Исследование проведено на достаточной выборке пациенток (в соответствии с расчетом объема выборки). Лабораторная часть исследования выполнена в лаборатории клинической иммунологии и клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с использованием современного лабораторного оборудования. Статистическая обработка данных проведена с помощью таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистической программы «Statistica V10» (США) с применением адекватных статистических методов.

Материалы диссертации представлены на 80-й Региональной образовательной школе РОАГ (Якутск, 28.03.2022), на XXVIII Всероссийском Конгрессе с международным участием «Амбулаторно–поликлиническая



помощь в эпицентре женского здоровья от менархе до менопаузы» (Москва, 07.04.2022), на 83-й Региональной образовательной школе РОАГ (Сочи, 29.04.2022).

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Работа обсуждена на межклинической конференции 24.03.2022 г. и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (протокол №2 от 18.04.2022).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу научно-поликлинического отделения, отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова Института репродуктивной медицины ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 149 страницах печатного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 9 рисунками, 2 приложениями. Список литературы включает 287 источников, из них 23 работы отечественных и 264 - зарубежных авторов.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, разработке дизайна, систематизации данных научной

литературы по теме исследования. Автор лично участвовал в ведении пациенток, проведении вакцинации, оценке краткосрочных и отдаленных результатов вакцинации, осуществлял забор и подготовку биологического материала к лабораторным исследованиям. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка данных, систематизация полученных результатов и подготовка их к опубликованию.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 1, 4 и 5 паспорта специальности Акушерство и гинекология.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Новая коронавирусная инфекция, вызываемая SARS-CoV-2

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией. 11.02.2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила ему официальное название COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), а международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции - SARS-CoV-2. До сих пор сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания весьма ограничены и противоречивы [23].

К настоящему времени накопилось достаточно данных, свидетельствующих о том, что заболевание, вызванное SARS-CoV-2, протекает в различных формах - от бессимптомного течения до тяжелых форм, сопровождающихся развитием двусторонней пневмонии, полиорганной недостаточностью и сепсисом [24]. При этом активно изучаются причины и предикторы, влияющие на развитие различных форм COVID-19 [25–27].

В настоящее время SARS-CoV-2 инфицировано уже более 500 млн человек, и число заболевших COVID-19 продолжает стремительно увеличиваться [28].

SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный несегментированный одноцепочечный РНК-вирус, принадлежащий к роду *Betacoronavirus* [29]. Геном SARS-CoV-2 имеет сходство с геномом двух коронавирусов летучей мыши bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21 (89-96,3%), и с геномом SARS-CoV человека ( $\approx 80\%$ ) [30, 31]. В составе вириона SARS-CoV-2 присутствуют четыре основных структурных белка: поверхностный S (Spike) гликопротеин шиповидных отростков, оболочечный белок E (Envelope), мембранный

белок М и нуклеокапсидный белок N [32]. Известно, что через S-протеин происходит связывание коронавирусов с рецепторами клеток организма человека [33, 34].

Источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания, и бессимптомный носитель SARS-CoV-2. Наибольшую опасность для окружающих представляет больной человек в последние два дня инкубационного периода и первые дни болезни [23].

Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями. Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чихании и разговоре на близком (менее 2 метров) расстоянии. Контактный путь передачи реализуется во время рукопожатий и при других видах непосредственного контакта с инфицированным человеком, а также через поверхности и предметы, контаминированные вирусом. По имеющимся научным данным возможен фекально-оральный механизм передачи вируса. РНК SARS-CoV-2 обнаруживалась в образцах фекалий больных, как и при других инфекциях, вызванных высоко патогенными коронавирусами [23].

Вирус SARS-CoV-2 проникает через слизистую оболочку носа, гортани и бронхиального дерева в периферическую кровь и в последующем поражает легкие, пищеварительный тракт, сердце, почки, клетки которых экспрессируют белок ангиотензинпревращающий фермент 2 (англ. - Angiotensin-converting enzyme 2 - ACE2). Предполагается, что основной мишенью вируса SARSCoV-2 являются эпителиоциты легких. Первоначально вирус SARS-CoV-2 связывается поверхностным S-белком с протеином ACE2, который расположен на клеточной мембране легких, затем происходит интернализация, репликация вируса и высвобождение новых вирионов из инфицированной клетки, которые поражают органы и индуцируют развитие местного и системного воспалительного ответа. Альвеолярные эпителиальные

клетки и эпителиальные клетки тонкого кишечника отличаются высоким уровнем экспрессии ACE2, что позволяет объяснить причину преимущественного поражения нижних дыхательных путей при COVID-19, а также вероятность возникновения у некоторых пациентов абдоминального и диспептического синдромов. Эпителиальные клетки слизистой оболочки носовой, ротовой полостей и особенно языка также высоко экспрессируют ACE2.

Для мужчин характерен более высокий уровень экспрессии протеина ACE2 в альвеолярных эпителиоцитах, чем у женщин [23]. Возможно, именно поэтому мужчины болеют COVID-19 более тяжело, чем женщины. Также известно, что помимо пола, более старший возраст, более высокий индекс массы тела (ИМТ) и соматическая отягощенность (сахарный диабет, артериальная гипертензия), влияют на тяжесть заболевания [35]. Избыточная масса тела и ожирение в 2,3 раза увеличивают шансы развития тяжелых форм инфекции, о чем свидетельствуют данные мета-анализа [36]. Это связано с частым сочетанием ожирения и соматических, эндокринных и других заболеваний, метаболических расстройств и иммунных нарушений.

Также было отмечено, что у пациентов с A(II) группой крови чаще наблюдаются тяжелые формы инфекции, тогда как у пациентов с O(I) группой крови тяжелые формы инфекции встречаются реже [26]. Объяснением этому может быть вовлечение АВ0 антигенов во взаимодействие патогенов с организмом хозяина [37]. Было высказано предложение о том, что некоторые вирусы способны связываться с АВ0-антигенами и, таким образом, распространяться в организме человека [38], в том числе SARS [39, 40].

## **1.2. Влияние COVID-19 на акушерские и перинатальные исходы**

Установлено, что беременные женщины подвержены повышенному риску заражения вирусными респираторными инфекциями ввиду

физиологических изменений в органах иммунной, сердечно-сосудистой, дыхательной систем. Согласно результатам ряда исследований, заболеваемость у беременных COVID-19 превышает общепопуляционные показатели [41]. Адаптация иммунной системы беременной женщины, направленная на вынашивание аллоантигенного плода, приводит к изменению иммунного ответа на инфекции, возникшие во время беременности [42, 43]. На животных моделях было показано, что экспрессия и активность ACE2, увеличивается в почках, матке и плаценте во время беременности [44]. Таким образом, можно предположить, что репродуктивные органы являются потенциальными мишенями для SARS-CoV-2. Учитывая вышеизложенное, беременных, инфицированных SARS-CoV-2, рекомендовано рассматривать как группу высокого риска тяжелой заболеваемости и смертности от COVID-19.

Наиболее распространенными клиническими симптомами COVID-19 у беременных являются лихорадка (68%) и кашель (34%), наряду с другими симптомами, включая одышку (12%), диарею (6%) и недомогание (12%) [45], клинические проявления сопоставимы с таковыми у небеременных женщин [46, 47]. Частота бессимптомного течения составляет 88% [48, 49]. Среди лабораторных показателей у беременных чаще наблюдаются лейкоцитоз (27% против 14%) и тромбоцитопения (18% против 12,5%), реже выявляется повышение С-реактивного белка (52% против 81%) по сравнению с небеременными пациентками. Частота лейкопении и лимфопении сопоставима в обеих группах [50]. Частота диагностируемой пневмонии у беременных достигает 71,2% [51]. При компьютерной томографии чаще всего наблюдаются признаки затемнения по типу «матового стекла» (57%) [50]. Согласно данным мета-анализа, среди беременных наблюдается повышенная частота летальных исходов на фоне COVID-19 (11,3% (9,6-13,3) против 6,4% (4,4-8,5)) [50]. Наиболее высокий риск развития тяжелых форм COVID-19 наблюдается у беременных с отягощенным соматическим анамнезом,

имеющих хронические заболевания легких, в том числе бронхиальную астму средней и тяжелой степени тяжести, хроническую болезнь почек, заболевания печени, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, онкологические заболевания и ожирение (ИМТ>30 кг/м<sup>2</sup>). Также беременность ассоциирована со значительно повышенным риском госпитализации (ОШ, 5,4; 95% ДИ, 5,1–5,6), госпитализации в отделение интенсивной терапии (ОШ, 1,5; 95% ДИ, 1,2–1,8) и потребности в искусственной вентиляции легких (ОШ, 1,7; 95% ДИ, 1,2–2,4). Частота преэклампсии среди госпитализированных пациенток составляет 16,2% [52].

Частота преждевременных родов у беременных женщин с COVID-19 выше, чем у пациенток без COVID-19 и составляет 17% (ОШ 1,47, 95% ДИ, 1,4-1,9). Частота госпитализаций новорожденных в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) от женщин с COVID-19 по данным мета-анализа составила 33% (95% ДИ, 24%-43%), с более высоким риском госпитализации в ОРИТН (ОШ 4,89, 95% ДИ, 1,87-12,81), чем у новорожденных, рожденных женщинами без заболевания [53]. Также значительно повышена частота родоразрешения путем операции кесарева сечения (48-100%) [50, 51, 54]. В 55,9% случаев показанием к оперативному родоразрешению стала пневмония COVID-19, в 26,5% - преждевременное излитие околоплодных вод. [55]. Высокая встречаемость сопутствующих заболеваний у беременных могла способствовать повышенному риску осложнений беременности в дополнение к более высокому риску заболеваемости и тяжести COVID-19.

Имеются противоречивые данные относительно возможности вертикальной передачи инфекции плоду. Согласно данным ряда исследований в образцах, полученных от новорожденных, включая мазок из зева, амниотическую жидкость, пуповинную кровь, и в грудном молоке, COVID-19 не обнаруживался [56–58]. В других работах сообщается о вертикальной передаче COVID-19 [59–61]. Возможность этого типа передачи все еще

обсуждается. По результатам масштабного мета-анализа SARS-CoV-2 был выделен из плаценты в 12% случаев, из пуповины в 6%, из амниотической жидкости в 5,6%, из грудного молока в 5,0%, из вагинального секрета в 4,6% наблюдений [50]. Экспрессия ACE2 в тканях плаценты и децидуальной оболочке может способствовать проникновению вируса в плаценту и ее повреждению, что не исключает развития плацентарной недостаточности и ряда акушерских осложнений, в частности низкую массу плода при рождении или преждевременные роды [62].

Зарегистрированные случаи неонатального инфицирования COVID-19 вероятно, были вызваны заражением младенца во время контакта с больной матерью или другими лицами, осуществляющими уход [63, 64]. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2020) также отмечает, что передача SARS-CoV-2 от матери плоду во время беременности маловероятна, но после рождения ребенок может быть инфицирован вследствие контакта с COVID-положительным человеком.

### **1.3. Репродуктивная функция у женщин, методы оценки репродуктивной функции**

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), репродуктивное здоровье - это состояние физического, умственного и социального благополучия по всем пунктам, относящимся к репродуктивной системе на всех стадиях жизни. Главной функцией репродуктивной системы женщины является способность к зачатию, вынашиванию и рождению здорового потомства.

В соответствии с критериями ВОЗ, репродуктивный возраст женщины составляет от 15 до 49 лет, однако способность к деторождению начинает снижаться после 32 лет и стремительно угасать после 37 лет [65, 66]. Основной функциональной единицей репродуктивной системы женщины является



менструальный цикл, включающий генетически детерминированные, циклические изменения в организме, происходящие под действием сложной системы регуляции, состоящей из экстрагипоталамических структур, гипоталамуса, гипофиза, яичников и органов-мишеней. Нормальный менструальный цикл длится от 21 до 35 дней, а основные изменения, происходящие в организме, можно подразделить на овариальный и маточный циклы. Овариальный цикл включает в себя процессы фолликулогенеза, овуляции, расцвета и угасания желтого тела. Созревший ооцит в процессе овуляции высвобождается и попадает в просвет фаллопиевой трубы, где при наличии жизнеспособных сперматозоидов происходит процесс оплодотворения и миграция зиготы в полость матки с последующей имплантацией. Маточный цикл включает в себя фазы пролиферации и секреции, направленные на подготовку эндометрия к имплантации, при отсутствии наступления беременности происходят фазы десквамации и отторжения.

Репродуктивный потенциал в первую очередь может быть охарактеризован состоянием овариального резерва, отражающим запас яйцеклеток, способных к оплодотворению. Овариальный резерв рекомендуется оценивать с помощью следующих параметров: возраст женщины, количество антральных фолликулов (КАФ) при ультразвуковом исследовании (УЗИ), уровень антимюллера гормона (АМГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и эстрадиола (Е2).

Как отмечено ранее, большое влияние на способность к зачатию и овариальный резерв оказывает возраст. С возрастом у женщины происходят естественные процессы угасания функции яичников, уменьшается пул примордиальных фолликулов, ухудшается качество ооцитов. По данным фундаментальных исследований, оценивающих влияние возраста женщины на способность к зачатию, фертильность снижается в возрасте 32 лет с увеличением скорости после 37 лет [65, 66]. Снижение наблюдалось как в

популяционных исследованиях, оценивающих способность к зачатию в естественной жизни, так и в исследованиях, оценивающих эффективность искусственной инсеминации (ИИ). Кумулятивная частота наступления беременности (ЧНБ), наблюдаемая в течение 12 циклов ИИ спермой донора, составила 74% для женщин моложе 31 года и снизилась до 62% для женщин в возрасте 31–35 лет и до 54% для женщин старше 35 лет [67]. Способность к зачатию снижается с возрастом и среди женщин, проходящих лечение в программах ВРТ. По данным отчета РАРЧ за 2019 год, в группе пациенток от 35 до 39 лет ЧНБ в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) составила 26,6%, интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) - 24,0%, в группе женщин 34 года и моложе ЧНБ в программе ЭКО – 30,4%, ИКСИ – 26,2%. ЧНБ в группе женщин 40 лет и старше была ниже более чем в 2,5 раза, в программе ЭКО – 12,8%, ИКСИ – 11,8% [68].

АМГ является членом бета-семейства трансформирующих факторов роста, получившим свое название из-за роли в дифференцировке мужского пола путем индукции регрессии мюллеровых протоков в период внутриутробного развития. В яичнике АМГ синтезируется гранулезными клетками преантральных и малых антральных фолликулов. После ФСГ-зависимой селекции синтез АМГ фолликулами прекращается. Поскольку секреция АМГ осуществляется растущими фолликулами до ФСГ-зависимой селекции и обнаруживается в кровотоке, АМГ в сыворотке крови используется в качестве маркера овариального резерва. Овариальный резерв определяется качеством и количеством примордиальных фолликулов, число которых уменьшается с возрастом [69], количество растущих фолликулов, рекрутированных из пула примордиальных фолликулов, указывает на общее количество примордиальных фолликулов. Следовательно, при отсутствии сывороточного маркера, отражающего непосредственное количество примордиальных фолликулов, маркер, характеризующий количество растущих фолликулов, является наиболее достоверным показателем

овариального резерва [70]. Первоначальные исследования, проведенные почти 20 лет назад, показали, что уровень АМГ имеет выраженную корреляцию с количеством растущих фолликулов и оба показателя снижаются с возрастом [71]. Концентрация АМГ в сыворотке крови не зависит от гонадотропинов и может быть исследована в любой день менструального цикла. Показатель выше 1,2 нг/мл указывает на нормальное состояние овариального резерва [72].

КАФ измеряется в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла при помощи УЗИ путем измерения количества фолликулов в срезах обоих яичников [73, 74]. При определении КАФ оценивается диаметр фолликулов – от 2 до 6 мм или от 7 до 10 мм. Нет единого мнения относительно размеров фолликулов, которые отражают состояние овариального резерва. Выявлено, что количество фолликулов размером от 2 до 6 мм уменьшается с возрастом и коррелирует с концентрацией ФСГ в сыворотке крови [75], и, следовательно, является более надежным маркером овариального резерва. КАФ менее 5 в обоих яичниках является признаком снижения овариального резерва [76].

С уменьшением количества фолликулов в яичниках снижается секреция АМГ и ингибина В клетками гранулезы [77, 78]. Низкие уровни ингибина В приводят к более раннему и более быстрому повышению уровня ФСГ в фолликулярной фазе [79]. Оценка ФСГ в качестве маркера овариального резерва имеет ряд ограничений, поскольку секреция ФСГ переменна внутри цикла и между циклами [80, 81]. По данным ряда исследований, повышение сывороточного уровня ФСГ не влияет на вероятность зачатия у пациенток как молодого, так и старшего репродуктивного возраста [82, 83]. Однако, повышение уровня ФСГ >12 мМЕ/мл в сочетании со снижением уровня АМГ и КАФ может быть предиктором бедного ответа в программах ВРТ в группе пациенток позднего репродуктивного возраста [84, 85].

#### 1.4. Влияние COVID-19 на репродуктивную функцию

Исследования по оценке влияния SARS-CoV-2 на репродуктивную систему человека можно разделить на 3 группы: (1) исследования по выявлению экспрессии рецепторов к SARS-CoV-2 в тканях репродуктивных органов; (2) исследования по выявлению SARS-CoV-2 в секретах и клетках органов репродуктивной системы (вагинальном отделяемом, ооцитах, эякуляте); (3) исследования по влиянию перенесенного COVID-19 на овариальный резерв у женщин и сперматогенез/гормональный профиль у мужчин.

Исследования по выявлению экспрессии рецепторов к SARS-CoV-2 в тканях репродуктивных органов.

Как уже было указано выше, основным клеточным рецептором для S-гликопротеина SARS-CoV-2 является ACE2, который экспрессируется преимущественно пневмоцитами типа II, а также клетками эндотелия, миокарда и слизистой оболочки кишечника [86]. Было также выявлено, что данный рецептор представлен в эндокринных железах, а именно в щитовидной железе, жировой ткани, надпочечниках [87], в мужских гонадах (в спермогониях, клетках Лейдига и Сертоли) [88, 89], в тканях репродуктивных органов у женщин (в яичниках, матке, плаценте) [90, 91] (база GeneCards [https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein\\_expression](https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE2#protein_expression), база Bgee [https://bgee.org/?page=gene&gene\\_id=ENSG00000130234](https://bgee.org/?page=gene&gene_id=ENSG00000130234)). Экспрессия мРНК ACE2 была выявлена в эпителии и строме эндометрия, и была выше в фазу секреции по сравнению с фазой пролиферации [90]. ACE2 экспрессируется в тканях плаценты: в раннем трофобласте, децидуальных клетках, в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте, эндотелии и гладкомышечных клетках первичных и вторичных ворсин, в клетках пуповины [91]. Согласно базе GeneCards экспрессия ACE2 в плаценте выше, чем в легких, что предполагает вероятность внутриутробного проникновения

SARS-CoV-2 [60]. Также ACE2 присутствует в тканях молочных желез у женщин, что предполагает возможность инфицирования грудного молока [92]. ACE2 – это ключевой фермент, регулирующий превращение ангиотензина-II и ангиотензина (1-7), которые оказывают важное влияние на функционирование женской репродуктивной системы. Ангиотензин-II стимулирует синтез стероидных гормонов, способствует росту и атрезии фолликулов, созреванию ооцитов, овуляции, поддерживает функцию желтого тела, способствует регенерации эндометрия и началу менструации через вазоконстрикцию спиральных артерий. Во время ранней беременности ангиотензин-II способствует инвазии трофобласта. Ангиотензин (1-7) стимулирует синтез E2 и прогестерона, способствует овуляции, и мейозу ооцитов [93]. Т.е. теоретически повреждение ACE2 может привести к нарушению фолликулогенеза, овуляции, повреждению желтого тела, способствовать развитию аномальных маточных кровотечений.

Для того, чтобы произошло слияние S-гликопротеина вируса и ACE2 на мембране клетки хозяина необходимо превращение S-гликопротеина с помощью мембрано-связанной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) [94]. Значение данной протеазы в проникновении вируса в клетку доказано, так как было продемонстрировано, что ингибирование TMPRSS2 предотвращает проникновение SARS-CoV-2 в клетки легких [95]. Предположительно, именно коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2 способствует проникновению вируса в клетку. Выявлена коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2 в пневмоцитах, эпителии носовых ходов, клетках кишечника, сердца, почек [96]. Также экспрессия TMPRSS2 выявлена в тканях яичек, клетках эндометрия и плаценты [96, 97], в зрелых ооцитах, зиготах и трофэктодерме бластоцист [98], в синцитиотрофобласте в 8 недель гестации [99].

Также инфицирование может быть опосредовано через CD147 (басигин) - внеклеточную матриксную металлопротеиназу, которая экспрессируется большим числом клеток организма, включая иммунные клетки, но, особенно,

отмечается высокая экспрессия в пневмоцитах II типа и макрофагах [100, 101]. Было выявлено, что CD147 также экспрессируется в клетках гранулезы фолликулов всех стадий развития, поверхностном эпителии яичников, клетках теки и гранулезы желтых тел, что предполагает его роль в фолликулогенезе [102]. Также было выявлено наличие данного белка в тканях яичек, матке и плаценте [103]. Согласно данным базы GeneCards его экспрессия в тканях женской репродуктивной системы весьма высока, что подразумевает возможность данного пути инфицирования вирусом SARS-CoV-2 (<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=BSG&keywords=CD147>).

В экспериментальном исследовании Stanley *et al.* изучалась экспрессия ACE2, TMPRSS2 и CD147 в клетках кумулюса. Было выявлено, что из 18 образцов экспрессия ACE2 и CD147 наблюдалась во всех образцах, TMPRSS2 – всего лишь в 3 из 18 образцов в очень низкой концентрации [104]. Авторы предполагают, что низкая экспрессия TMPRSS2 и, как следствие, отсутствие коэкспрессии ACE2 и TMPRSS2 свидетельствует об отсутствии опасности инфицирования соматических клеток яичника. В этом же исследовании была изучена экспрессия выше указанных белков в ооцитах приматов. Была выявлена коэкспрессия ACE2 и TMPRSS2, которая усиливалась по мере созревания фолликулов. Авторы предположили, что несмотря на это, отсутствует возможность длительного влияния вируса на женскую репродуктивную систему, так как в случае инфицирования ооцита на стадии примордиального фолликула, он атрезируется или созревает до доминантного и овулирует. Кроме того, низкая экспрессия TMPRSS2 в клетках кумулюса обуславливает низкую вероятность их инфицирования и играет защитную роль для ооцитов.

На основании проведенных экспериментальных исследований можно предположить вероятность нарушений репродуктивной функции женщин с вовлечением следующих механизмов: (i) поражение SARS-CoV-2 тканей яичников, что может способствовать нарушению овуляторной функции или

получению инфицированных ооцитов со сниженным потенциалом фертилизации; (ii) поражение SARS-CoV-2 ооцитов, что может способствовать получению инфицированных анеуплоидных ооцитов или ооцитов с метаболическими нарушениями, также не способных к фертилизации; (iii) поражение SARS-CoV-2 клеток эндометрия, что может приводить к нарушению имплантации эмбрионов [28].

Исследования по выявлению SARS-CoV-2 в секретах и клетках органов репродуктивной системы (влагалищном отделяемом, ооцитах, эякуляте).

Исследований по выявлению SARS-CoV-2 в секретах репродуктивных органов у женщин или в продуктах зачатия немного. В исследовании Cui P. *et al.* была выявлена высокая заболеваемость половых партнеров женщин, заболевших COVID-19, что косвенно предполагает возможность полового пути передачи SARS-CoV-2, хотя в данном случае более вероятен воздушно-капельный способ передачи вируса [105]. Также наличие вируса было обнаружено в исследовании Scorzolini L. *et al.* во влагалищных выделениях женщин на 7-й и 20-й дни после инфицирования [106]. Однако на сегодняшний день недостаточно данных, доказывающих потенциальную возможность вертикальной передачи инфекции SARS-CoV-2 через ооциты [107], [108]. Исследования по выявлению SARS-CoV-2 в эякуляте обобщены в систематическом обзоре Sengupta P. *et al.* [109]. Из 11-ти включенных в обзор подходящих по критериям включения исследований в 9-ти не было выявлено SARS-CoV-2 в эякуляте, а в 2-х вирус был выявлен у единичных пациентов.

Исследования по влиянию перенесенного COVID-19 на овариальный резерв у женщин и сперматогенез/гормональный профиль у мужчин.

Исследований по влиянию COVID-19 на репродуктивную систему женщин немного. В исследовании Bentov Y. *et al.* не было выявлено влияния инфекции на овариальный резерв и качество ооцитов у женщин в программах ВРТ [11]. Аналогичные данные были получены в исследовании Wang M. *et al.* [110]. Li K. *et al.* также не выявили изменений овариального резерва под

влиянием инфекции, но отметили у женщин изменение менструального цикла в виде олиго- или опсоменореи [111]. А в исследовании Ding T. *et al.* у пациенток, перенесших COVID-19, наблюдалось снижение овариального резерва (снижение уровня АМГ), особенно в группе женщин позднего репродуктивного возраста (ПРВ) [112]. Полученные данные по влиянию COVID-19 на сперматогенез и гормональный профиль у мужчин обобщены в систематическом обзоре Sengupta P. *et al.* [109]. В большинстве исследований у пациентов, переболевших COVID-19, по сравнению с неболевшими пациентами чаще отмечались олигозооспермия, астенозооспермия и тератозооспермия, а также снижение уровня тестостерона и повышение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), что свидетельствует о нарушении репродуктивной функции у переболевших мужчин. При этом, данных о перманентности этих изменений не получено.

### **1.5. Виды вакцин и влияние вакцинации на репродуктивную функцию**

В настоящее время созданы вакцины от десятков бактериальных и вирусных заболеваний человека. На основании используемого антигена и методов создания вакцин, они классифицируются на четыре основных вида: живые аттенуированные (ослабленные) вакцины, инактивированные цельноклеточные вакцины, субъединичные вакцины и вакцины на основе анатоксина [1].

Живые аттенуированные (ослабленные) вакцины (ЖАВ) получают из болезнетворных патогенов (вирусов или бактерий), которые «ослабляют» на клеточных культурах или куриных эмбрионах *in vitro* с помощью изменения температурных условий, добавления различных химических веществ или оксигенации [113]. ЖАВ используют для профилактики таких заболеваний, как полиомиелит, корь, паротит, краснуха, ротавирус, желтая лихорадка и



туберкулез [114].

Инактивированные цельноклеточные вакцины изготавливают из патогенных микроорганизмов, убитых с помощью физических или химических методов воздействия (например, формальдегида или тиомазола) [113]. В настоящее время наиболее широко используют инактивированные вакцины от полиомиелита и коклюша [114].

Субъединичные вакцины содержат только антигенную часть патогена, необходимую для иммунизации. Это снижает риск нежелательных явлений, однако эффективность таких вакцин ниже. Поэтому, иммунную реакцию на антиген дополнительно усиливают с помощью оптимизации систем доставки, изменения размера молекул, таргетирования антигена на конкретные иммунные клетки и добавления компонентов для стимулирования образования антител (адъювантов). Среди субъединичных вакцин различают полисахаридные вакцины, конъюгированные вакцины и вакцины на белковом носителе. В создании полисахаридных вакцин используют извлеченные нативные полисахариды из капсул бактерий. Гликоконъюгированные субъединичные вакцины изготавливают путем связывания полисахарида с белком-носителем, который используется для усиления иммуногенности. Примерами конъюгированных вакцин являются вакцина от *Haemophilus influenzae* типа b (Hib), пневмококковой инфекции и менингококковой инфекции, вызываемой *Neisseria meningitidis* группы A. Для изготовления вакцин на белковом носителе используют определенный антиген патогена. Наиболее широко используются бесклеточная коклюшная вакцина и вакцина от гепатита В, которая содержит поверхностный антиген вируса (HbsAg) [114].

Вакцины на основе анатоксина производят путем обезвреживания белкового токсина бактерии. С целью повышения иммунного ответа, анатоксин адсорбируют на солях алюминия и кальция, которые действуют в качестве адъювантов. Примером таких вакцин является противостолбнячная и противодифтерийная вакцины [114].

С развитием генной инженерии появилась возможность синтеза рекомбинантных субъединичных вакцин. В основе этого метода лежит встраивание генетической последовательности, кодирующей нужную субъединицу антигена, в ослабленный штамм вируса (вирусный вектор), в клетки аттенуированных бактерий или дрожжевые клетки. Таким образом, получают рекомбинантный вирус или бактерию [113, 115]. После репликации рекомбинантный белок экстрагируют, очищают и используют для вакцинации [116]. Примером такой вакцины является вакцина НерВ, которая содержит поверхностный антиген вируса гепатита В (НВsAg), продуцируемый рекомбинантными клетками дрожжей. Другим примером является вакцина от вируса папилломы человека (ВПЧ), которая состоит из вирусоподобных частиц, которые самостоятельно собираются из копий L1, основного структурного белка вириона ВПЧ. Эти частицы не содержат ДНК и не являются инфекционными, экспрессируются либо в вирусном векторе (бакуловирусе), либо в дрожжевых клетках *Saccharomyces cerevisiae* [113, 115].

Другой новый подход к вакцинации заключается в введении в организм генетического материала с помощью определенного носителя. Так, ДНК-плазмидные вакцины содержат небольшой кольцевой фрагмент ДНК (плазмиду), который несет гены, кодирующие белки интересующего патогена [117]. Научно-исследовательский центр вакцин NIAID разработал кандидатные ДНК-вакцины для борьбы с несколькими вирусными заболеваниями, включая коронавирус SARS (SARS-CoV) в 2003 г., птичий грипп H5N1 в 2005 г., пандемический грипп H1N1 в 2009 г. и вирус Зика в 2016 г. Вакцины на основе матричной РНК (мРНК), также находятся в стадии разработки. Например, исследователи при поддержке NIAID разработали экспериментальную мРНК-вакцину от вируса Зика [116].

В состав вакцин в зависимости от метода их производства могут входить, кроме антигенов, различные стабилизаторы, адъюванты, антибиотики и

консерванты. Кроме этого, вакцины могут содержать также остаточные побочные продукты производственного процесса [114].

Стабилизаторы поддерживают эффективность вакцины при хранении, за счет сохранения оптимального pH, предотвращения гидролиза и агрегации белков и углеводов. В качестве стабилизирующих агентов используются  $MgCl_2$ ,  $MgSO_4$ , лактоза-сорбитол и сорбитол-желатин [114].

Адьюванты стимулируют образование антител и повышают эффективность вакцин, чаще их используют в инактивированных вакцинах и субъединичных вакцинах. Существует несколько сотен различных типов адьювантов. Наиболее часто используют квасцы в виде фосфата алюминия или гидроксида алюминия и  $Al_2O_3$ , который состоит из монофосфориллипида А и квасцов. Точный механизм действия многих адьювантов до конца не изучен. Предполагается, что адьюванты повышают врожденные иммунные ответы путем иммитирования эволюционно консервативных молекул, например липополисахаридов (ЛПС), и связывания с Toll-like рецепторами, повышают активность дендритных клеток, лимфоцитов, макрофагов и активируют внутриклеточную систему инфламмасом, продукцию провоспалительных цитокинов и экспрессию молекул, важных для представления антигена [118].

При нормальном иммунном ответе могут развиваться аутоиммунные реакции с участием различных механизмов: вовлечение криптических антигенов с последующей активацией аутореактивных Th1-клеток; распространение эпитопов, основанное на повреждении и высвобождении аутоантигенов во время воспаления, в результате распространения иммунного ответа и вовлечения эпитопов аутоантигенов; молекулярная мимикрия, основанная на сходстве между чужеродными и собственными антигенными эпитопами, что приводит к активации перекрестно-реактивных Т-клеток и неспецифической активации аутореактивных Th1-клеток через TCR-зависимые и независимые механизмы [118].

Антибиотики (в следовых количествах) используют в производственном процессе некоторых вакцин с целью предотвращения бактериального заражения клеток культуры тканей, в которых выращивают вирусы. Например, одна доза комбинированной вакцины против кори, паротита и краснухи и инактивированная полиомиелитная вакцина содержит менее 25 микрограмм неомицина ( $< 0,000025$  г) [114].

Консерванты добавляют в многодозовые флаконы с вакциной для предотвращения роста бактерий и грибов. К консервантам относят тиомерсал (спирт, ртутьсодержащее соединение), производные формальдегида или фенола [114].

Побочные проявления после иммунизации (ПППИ) (англ. - Adverse Events Following Immunization - AEFI) — это любые неблагоприятные реакции организма, возникшие после иммунизации, которые не обязательно имеют причинно-следственную связь с использованием вакцины. ПППИ подразделяют на 5 категорий [114]:

- ПППИ, обусловленные действием вакцинного препарата, возникающие по причине свойств, присущих вакцинному препарату;

- ПППИ, обусловленные нарушением качества вакцины в процессе ее производства, вследствие недостаточного действия химических или физических агентов, направленных на инактивацию микроорганизмов (например, вакцин-ассоциированный полиомиелит в результате неполной инактивации вируса с помощью формальдегида [119]), или вследствие загрязнения или заражения микроорганизмами культуры ткани/клеток, в которой выращивают ослабленные штаммы (например, случай, произошедший в 1950-х г., когда партии живой пероральной вакцины от полиомиелита человека были заражены живым вирусом обезьяны (*Live Simian Virus 40*) [120, 121]);

- ПППИ, связанные с ненадлежащим обращением с вакциной, ее назначением или введением (например, возникновение локального воспаления в месте инъекции при нарушении правил асептики);

- ПППИ, обусловленные беспокойством по поводу иммунизации (например, вазовагальный обморок во время введения вакцины).

Также ПППИ, обусловленные действием вакцины, классифицируют в зависимости механизма их развития. Данные ПППИ можно подразделить на 7 категорий:

- ПППИ, связанные с вирулентностью ЖАВ, возникающие вследствие остаточной вирулентности аттенуированных штаммов, возврата штамма в первоначальную патогенную форму, а также вероятности репликации ослабленных штаммов в организме человека (например, вакцин-ассоциированный полиомиелит, вызываемый оральной живой вакциной от полиомиелита [114, 122]);

- ПППИ, связанные с иммунной супрессией на действие вакцины (например, вакцина против вируса, вызывающего вирусную диарею крупного рогатого скота (BVD), вызывает нейтро- и лимфопению [123], что приводит к тому, что животные становятся более восприимчивы к бактериальной пневмонии после вакцинации [120]);

- ПППИ, связанные с «цитокиновым штормом», вследствие реакции на вакцинные адъюванты (например, симптомы в виде острого локального воспаления в месте инъекции, лихорадки, гипогликемии, гиповолемического шока и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания после иммунизации от краснухи, ВПЧ и гепатита В [122]);

- ПППИ, связанные с гиперчувствительностью к вакцинным антигенам или к дополнительным компонентам вакцины (например, гиперчувствительность на столбнячный и дифтерийный анатоксины, пневмококковые и коклюшные антигены, яичный белок, желатин, дрожжевой

белок, молочный белок, адъюванты (MF59, алюминий, AS03), антибиотики, консерванты (тимеросал, 2-феноксэтанол и фенол), и белок-носитель CRM в конъюгированной вакцине [124]);

- ПППИ на введение ДНК-вакцин вследствие включения чужеродной ДНК в геном хозяина и возникновения инсерционной мутации или мутации сдвига рамки, что может привести к нарушению или инактивации гена (например, гена-супрессора опухоли), или вследствие экспрессии ранее вставленных генов бактерий / паразитов, или вследствие продукции анти-ДНК-антител при использовании прокариотических ДНК-векторов [116];

- ПППИ, связанные с эффектом антителозависимого усиления (англ. – antibody dependent enhancement - ADE) вирусной инфекции за счет облегчения проникновения вируса в организм при недостаточном иммунном ответе, посредством образования вирусных / иммунных комплексов с Fc-рецептором, рецептором комплемента или путем индукции конформационных изменений в гликопротеинах оболочки, которые необходимы для слияния с вирусом. Таким образом, образование специфических антител после вакцинации усиливает тяжесть заболевания при контакте человека или животного с вирулентным вирусом. Такие ПППИ наблюдались при разработке вакцин от вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и кошачьего коронавируса [125].

В 2011 г. был впервые введен термин аутоиммунный / воспалительный синдром, индуцированный адъювантами (англ. - Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants - ASIA) [126]. В литературе это состояние также называют синдромом Шонфелда (англ. - Shoenfeld's syndrome) [127]. Синдром включает 5 аутоиммунных нарушений: поствакцинальный синдром, силиконозы, макрофагальный миофасциальный синдром, синдром Персидского залива и синдром «больных» зданий [128, 129].

Патогенез ASIA недостаточно понятен. Возможно, в основе патогенеза ASIA лежат иммунологические реакции, развивающиеся в ответ на воздействие адъювантов и приводящие к развитию аутоиммунных состояний

у лиц с генетической предрасположенностью [9]. Среди механизмов, участвующих в развитии аутоиммунных реакций, вызванных адъювантами, можно выделить поликлональную активацию В-лимфоцитов, взаимодействие с Toll-like рецепторами, транслокацию антигенов, Kanduc D. *et al.* высказали предположение о том, что при нарушении иммунной толерантности под действием адъюванта возникает явление перекрестной реактивности (мимикрии) и аутоиммунитета. Молекулярная мимикрия - это гомология между экзогенным агентом (чужеродным антигеном) и антигеном организма человека по аминокислотной последовательности и/или конформационной структуре, что может обуславливать взаимодействие антител и Т-лимфоцитов, первоначально направленных против экзогенного агента, с аутоантигенами с развитием повреждения тканей и клинического заболевания [10]. Так, была доказана связь развития нарколепсии и синдрома Гийена-Барре после введения вакцины от гриппа (А-Н1N1), содержащей адъювант AS03 [130].

Диагностика синдрома ASIA основана на больших и малых критериях, сформулированных Y. Shoenfeld и N. Agmon-Levin [127]. Обычно он протекает под маской различных ревматических заболеваний, среди которых наиболее часто наблюдаются фибромиалгия, системная красная волчанка (СКВ) и васкулиты. Описаны случаи развития ASIA с проявлениями ревматоидного артрита (РА), склеродермоподобного синдрома, и гранулематозного васкулита [131].

По данным мета-анализа, в период с 2016 г. по 2019 г. в мире было зарегистрировано 500 случаев этого синдрома [132]. Наиболее часто ASIA наблюдался при применении вакцины от гепатита В, гриппа и ВПЧ. Его возникновение связывают с применением в качестве адъюванта силикона (в 12,5% случаев), гиалуроновой кислоты (у 29,2% субъектов), минеральных масел (20,8% случаев), и полиакриламида (37,5% случаев) [132].

Другой мета-анализ, оценивающий зависимость развития СКВ (12 исследований) и РА (13 исследований) от вакцинации, показал, что

вакцинация значительно увеличивает риск СКВ (ОР = 1,50; 95% ДИ 1,05–2,12) и РА (ОР = 1,32; 95% ДИ 1,09–1,60), а также раннего развития СКВ (ОР = 1,93; 95% ДИ 1,07–3,48) и РА (ОР = 1,48; 95% ДИ 1,08–2,03) [133].

Имеются единичные исследования, в которых изучалось влияние вакцинации на репродуктивную функцию животных и человека.

В исследовании Nusinović S. *et al.* изучалось влияние инактивированной вакцины от инфекционной катаральной лихорадки коров, введенной после ИИ, на наступление и вынашивание беременности. Было выявлено повышение (на 4,2% (1,5–7,3%),  $p=0,002$ ) доли потери беременности на 3-й неделе после ИИ у животных, вакцинированных за 2-7 дней до проведения ИИ, по сравнению с невакцинированными животными. Исследователи предположили, что вакцинация нарушала фертильность вследствие гипертермии или стресса у животных [2].

В другом исследовании изучалось влияние вакцины от ВПЧ и адьюванта ASO4, на фертильность крыс и выживаемость крысят. Результат показал, что введение самкам крыс бивалентной вакцины от ВПЧ и адьюванта ASO4 за 30 дней до спаривания и в первые дни беременности не оказывало негативного влияния на фертильность. Точно так же не было выявлено каких-либо ПППИ у родившихся крысят. Исследователи считают, что эти результаты подтверждают благоприятный профиль безопасности вакцины от ВПЧ у женщин [3]. Данные нескольких рандомизированных клинических испытаний также свидетельствуют об отсутствии повышенного риска потерь беременности при вакцинации от ВПЧ [4]. Однако данные длительного наблюдательного исследования, проведенного в Коста-Рике, показали наличие повышенного риска самопроизвольного выкидыша в 13-20 недель беременности у женщин, когда-либо вакцинированных бивалентной вакциной от ВПЧ (ОР=1,35, 95% ДИ=1,02-1,77) [5].

Было проведено 2 независимых исследования влияния вакцины от сибирской язвы на репродуктивную систему женщин и мужчин в армии США.



В первом исследовании сравнивали показатели рождаемости у вакцинированных (n=3136) и невакцинированных женщин (n=962). Коэффициент вероятности наступления беременности при сравнении вакцинированных и невакцинированных женщин составил 0,94 (95% доверительный интервал (ДИ) = 0,8-1,2). ОШ живорождения в зависимости от проведения вакцинации составило 0,9 (95% ДИ = 0,5–1,4) [6]. Во втором исследовании сравнивали параметры спермограммы и необходимость проведения программ ВРТ вследствие развития бесплодия у вакцинированных (n=254) и невакцинированных мужчин (n=791). По результатам исследования не обнаружилось отрицательного влияния вакцины от сибирской язвы на репродуктивную систему мужчин [7].

Возможным механизмом нарушения репродуктивной функции под действием вакцинации является развитие аутоиммунного процесса с вовлечением гонад, других эндокринных органов или развитие АФС. Также бесплодие может быть вторичным состоянием на фоне развития ревматических заболеваний в рамках ASIA [8]. Например, при СКВ у женщин часто наблюдается развитие аутоиммунного оофорита, и, как следствие, преждевременной недостаточности яичников, у мужчин - нарушение сперматогенеза. У трети женщин с СКВ развивается АФС [8]. При развитии аутоиммунного тиреоидита нередко наблюдаются нарушения менструального цикла, и повышенный риск репродуктивных потерь [8, 134].

Антифосфолипидный синдром — это аутоиммунное мультисистемное заболевание, проявляющееся рецидивирующей потерей плода, тромбоэмболическими осложнениями, тромбоцитопенией и персистенцией антифосфолипидных антител. Было доказано, что молекулярная мимикрия является одним из механизмов, ответственным за развитие этого синдрома. АФС может быть ассоциирован с вакцинацией. Например, IgM-антитела, вырабатываемые после введения столбнячного анатоксина, взаимодействуют как с токсином, так и с кардиолипином через  $\beta$ 2-гликопротеин-1 [135]. Кроме

того, было экспериментально установлено, что введение столбнячного анатоксина вместе с адьювантами (гидроксидом алюминия или глицеролом) вызывает развитие АФС у предрасположенной линии мышей, ранее не имевшей аутоиммунных заболеваний [136]. Другое исследование показало, что иммунизация мышей субъединичной вакциной на основе пептидов цитомегаловируса, приводила к развитию подобного синдрома [137]. Таким образом, наличие гомологии между столбнячным анатоксином или другими антигенами, используемыми для вакцинации, и пептидами человека и применение адьювантов могут способствовать развитию АФС и ассоциированному с ним нарушению функции репродуктивной системы [135].

#### **1.6. Виды аутоантител, влияние аутоантител на репродуктивную функцию у женщин**

При утрате иммунной системой способности дифференцировать чужеродные антигены от антигенов собственных клеток и тканей в организме развиваются аутоиммунные процессы. При этом образуются аутоантитела, которые опосредуют специфические иммуновоспалительные реакции, направленные против различных антигенов человека, вызывающие нарушение функциональной активности органов и тканей. Проявления аутоиммунных заболеваний напрямую зависят от характера иммунных механизмов, преобладающих при ответе на аутоантиген: а) клеточная реакция, заключающаяся в формировании цитотоксических Т-лимфоцитов или провоспалительных Т-клеток, активирующих макрофаги; б) гуморальная реакция, проявляющаяся выработкой аутоантител, способных привлекать клеточные (фагоциты) и гуморальные (комплемент) эффекторные факторы [138]. Повышение продукции разнообразных аутоантител задействовано в патофизиологии множества гинекологических заболеваний, а именно преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ), эндометриоза, синдрома

поликистозных яичников (СПКЯ), бесплодия неясного генеза, повторных неудач программ ВРТ, также гуморальный аутоиммунитет может играть весомую роль в развитии преэклампсии и привычного невынашивания беременности [139–143].

#### Антитела к антигенам яичника и трофобласта

Антиовариальные антитела (анти-ОВ) представляют собой специфические антитела к антигенам яичников, способные повреждать ткань яичников [144]. Впервые наличие антител к цитоплазме яйцеклетки кролика в сыворотке крови пациенток с ПНЯ выявили Valloton M.B. и Forbes A.P. [145]. ПНЯ проявляется гипергонадотропной аменореей, возникающей в возрасте до 40 лет, дефицитом эстрогенов и бесплодием ввиду прекращения функциональной активности яичников [146, 147]. Распространенность анти-ОВ при ПНЯ, по оценкам разных авторов, колеблется от 52% до 73% [148–150]. Повышение анти-ОВ отмечается также у пациенток с бесплодием (26% против 0% в контрольной группе) [151]. Была выявлена связь между анти-ОВ, снижением КАФ, повышением ФСГ и суммарной дозы гонадотропинов у пациенток в программах ВРТ [152]. Количество полученных ооцитов у женщин с анти-ОВ, проходящих лечение в программах ВРТ почти вдвое меньше (3,2 против 6,1 в контрольной группе) по сравнению с пациентками контрольной группы, также было отмечено повышение частоты самопроизвольных выкидышей в данной группе пациенток (35% против 10,4%) [153]. Вероятно, образование анти-ОВ у пациенток репродуктивного возраста может оказывать негативное влияние на овариальный резерв, приводить к бесплодию, снижению эффективности программ ВРТ и прерыванию беременности.

Антитела к трофобласту (анти-ТБ). Трофобласт, являющийся внешним клеточным слоем развивающегося эмбриона, принимает участие в процессе имплантации, а также в формировании эктодермальной части плаценты. Циркулирующие анти-ТБ в материнской крови могут связываться с синцитио-

и/или эндovasкулярным трофобластом и запускать комплемент- или клеточно-опосредованные цитотоксические реакции [154]. Частота выявления анти-ТБ в сыворотке крови пациенток с привычным невынашиванием беременности может достигать 34%-50% [155, 156]. Анти-ТБ антитела снижают секрецию хорионического гонадотропина (ХГ) и прогестерона клетками трофобласта в условиях *in vitro*, что может объяснять отрицательное влияние антител на процессы имплантации и нормальное течение беременности [157]. Наличие анти-ТБ у пациенток с бесплодием, проходящих лечение в программах ВРТ, сочеталось с высокими показателями частоты прерывания беременности [158].

Антитела к зоне пеллюцида (анти-ZP). Зона пеллюцида или блестящая оболочка ооцита играет важную роль в процессе оплодотворения, обеспечивая видоспецифичное распознавание сперматозоидов, индукцию акросомной реакции, а также защиту эмбриона во время его прохождения по яйцеводу перед имплантацией [159, 160]. Поскольку зона пеллюцида обладает сильной иммуногенностью, она может становиться антигеном-мишенью для аутоиммунных реакций в организме [161, 162]. Наличие анти-ZP ассоциировано с женским бесплодием. У пациенток с бесплодием неясного генеза анти-ZP были обнаружены в 5,6% случаев, в то время как в контрольной группе положительный результат наблюдался только в 1,7% случаев [163]. Также установлено, что анти-ZP ингибируют связывание сперматозоида с блестящей оболочкой ооцита, что, по-видимому, препятствует оплодотворению ооцита и может стать причиной бесплодия [164]. В экспериментальных моделях на животных продемонстрировано, что анти-ZP задерживают созревание фолликулов, а наличие этих антител в крови ассоциируется с истощением фолликулярного запаса яичников и аменореей у животных [165–167].

Антитела к гонадотропным и стероидным гормонам

Антитела к ФСГ (анти-ФСГ). ФСГ – гонадотропный гормон,

вырабатываемый  $\beta$ -клетками передней доли гипофиза, представляет собой гликопротеин, состоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. Рецепторы к ФСГ экспрессируются на клетках гранулезы яичников, окружающих ооцит. У женщин ФСГ способствует росту фолликула и созреванию ооцита до его готовности к овуляции. Наличие в сыворотке крови антигонадотропных антител, способных нейтрализовать эффект экзогенно-вводимых гонадотропинов, было описано еще в 1984 году в контексте синдрома резистентных яичников [168]. Позже было установлено, что антитела против  $\beta$ -субъединицы ФСГ и некоторых пептидов  $\beta$ ФСГ, полученные путем иммунизации животных, способны ингибировать активность ФСГ *in vitro* [169], а также *in vivo* [170]. Много исследований посвящено изучению анти-ФСГ в патофизиологии бесплодия. Среди пациенток, обратившихся с целью лечения бесплодия методами ВРТ, у 92% пациенток с плохим ответом на стимуляцию функции яичников были обнаружены антитела к ФСГ, тогда как у пациенток с хорошим ответом антитела к гонадотропину отсутствовали [171]. Патогенетическое влияние анти-ФСГ может быть обусловлено связыванием эпитопа  $\beta$ -субъединицы ФСГ, ответственного за рецепторную специфичность [172], нарушением функции как экзогенного, так и эндогенного ФСГ, путем образования иммунных комплексов и элиминации гонадотропина, или/и путем ингибирования связывания ФСГ с рецептором. Повышение анти-ФСГ также было выявлено у пациенток с эндометриозом и СПКЯ [173].

Антитела к прогестерону (анти-ПГ). Прогестерон – стероидный гормон, играющий ключевую роль в наступлении и поддержании беременности, включая подготовку эндометрия к имплантации, регулирование инвазии трофобласта, обеспечение иммунной толерантности к плоду и подавление сократительной активности миометрия. Основная доля прогестерона у женщин репродуктивного возраста вне беременности и в первые 8 недель беременности вырабатывается желтым телом яичников, а после 8-й недели

беременности – плацентой. Первые данные об отрицательном влиянии анти-ПГ на репродуктивную функцию были получены чуть менее полувека назад в экспериментальных исследованиях на лабораторных животных. Было установлено, что введение анти-ПГ уменьшает размер матки, препятствует наступлению беременности, приводит к прерыванию беременности [174–176]. Позже была обнаружена высокая распространенность анти-ПГ (42%) среди пациенток с привычным невынашиванием беременности [177], а также у пациенток с патологическим течением беременности (неразвивающаяся беременность, анэмбриония, угрожающий выкидыш, аборт в ходу) [178]. Вероятно, анти-ПГ могут оказывать негативное влияние на функциональную активность прогестерона, приводя к дефектам лютеиновой фазы и последующим нарушениям имплантации и физиологического течения беременности.

#### Антитела к антигенам щитовидной железы

#### Антитела к тиреоглобулину (анти-ТГ) и тиреопероксидазе (анти-ТПО).

Гормоны щитовидной железы регулируют обмен веществ практически всего организма и играют важную роль в нормальном функционировании женской репродуктивной системы. Дисфункция щитовидной железы может проявляться нарушением импульсного режима секреции ЛГ, гиперпролактинемией, нарушениями менструального цикла и овуляции и, как следствие, снижением фертильности [179, 180]. Согласно литературным данным, аутоиммунным поражением щитовидной железы страдает около 5-20% женщин репродуктивного возраста. Аутоиммунный тиреоидит характеризуется выработкой анти-ТПО и/или анти-ТГ [181]. Тиреоглобулин синтезируется фолликулярными клетками щитовидной железы и является предшественником тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Тиреопероксидаза представляет собой фермент, играющий ключевую роль в процессе синтеза тиреоидных гормонов [182]. Наличие анти-ТПО и анти-ТГ считается основной причиной нарушения функционирования щитовидной железы [183],

возникающий в результате гипотиреоз, оказывает негативное влияние на течение беременности [184]. Однако было показано, что изолированное повышение аутоантител в крови также может само по себе индуцировать неблагоприятные акушерские исходы, повышая частоту невынашивания беременности и преждевременных родов [184, 185]. Активно изучается влияние аутоиммунных процессов, направленных на ткани щитовидной железы, в контексте бесплодия и программ ВРТ. Среди пациенток, страдающих бесплодием, частота выявления антитиреоидных антител выше, особенно если бесплодие сочетается с эндометриозом или СПКЯ [186]. Риск раннего выкидыша существенно повышается при наличии аутоиммунитета к щитовидной железе, даже если уровень тиреоидных гормонов на этапе подготовки к беременности был в пределах референсных значений (РЗ) [186]. В исследовании Monteleoni P. *et al.* было показано, что в группе пациенток с наличием антитиреоидных антител снижена частота оплодотворения, меньше эмбрионов отличного качества, снижена ЧНБ и выше риск самопроизвольного выкидыша. Антитиреоидные антитела также определяются в фолликулярной жидкости и характеризуются выраженной корреляцией с уровнем антител в сыворотке крови [187]. Согласно данным проспективного когортного исследования, наличие анти-ТПО было ассоциировано со снижением показателей имплантации среди пациенток ВРТ [188]. По-видимому, зона пеллюцида экспрессирует антигены, сходные с антигенами щитовидной железы, в результате чего может стать мишенью для антитиреоидных антител [161, 189]. Данная гипотеза может служить объяснением сниженной эффективности программ ВРТ в группе пациенток с анти-ТПО и анти-ТГ.

Антитела против рецептора тиреотропного гормона (анти-рТТГ) часто обнаруживаются при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. Причем анти-рТТГ могут выступать в роли агониста рецептора, потенцируя рост щитовидной железы и неконтролируемую выработку тиреоидных гормонов, как в случае тиреотоксикоза при болезни Грейвса, так и блокировать рецептор

ТТГ, вызывая гипотиреоз при болезни Хашимото [190]. В обоих случаях изменение концентрации гормонов щитовидной железы в крови могут оказывать негативное влияние как на репродуктивную функцию женщины, так и на течение беременности. Также существует ряд работ, подтверждающих возможность перехода анти-рТТГ через плацентарный барьер и проникновение в кровяное русло плода, в результате чего повышается риск рождения ребенка с явлениями гипо- и гипертиреоза [191, 192]. Активно изучается непосредственное влияние анти-рТТГ на репродуктивную функцию женщин. Было установлено, что существуют перекрестные взаимодействия между ХГ и ТТГ и их рецепторами, что подтверждается тиреотропным действием ХГ во время беременности, а также сообщениями о преждевременном половом созревании у пациентов с ювенильным гипотиреозом [193]. В связи с чем появилось предположение, о возможности блокирующего действия анти-рТТГ на рецепторы к ХГ желтого тела [194], ингибирование которых может привести к снижению продукции прогестерона и эстрогена, необходимых для поддержания беременности в течение первого триместра [195]. Данную гипотезу подтверждает исследование, в котором в условиях *in vitro* было обнаружено повышение секреции прогестерона лютеиновыми клетками в ответ на ТТГ [196]. Описанный механизм может объяснять повышенную частоту как бесплодия, так и выкидышей у пациенток с выявленными анти-рТТГ.

#### Антифосфолипидные антитела (АФА)

Антифосфолипидный синдром — это мультисистемное аутоиммунное заболевание, характеризующееся образованием и длительной персистенцией в организме человека антител к фосфолипидам и фосфолипид-связывающим протеинам. Клиническими проявлениями АФС являются тромбозы и осложнения беременности, в первую очередь, ранний привычный выкидыш. АФС диагностируют по критериям, принятым в 1999 г. в Саппоро на VIII Международном симпозиуме по антифосфолипидным антителам,



дополненным и пересмотренным в 2006 году на XI Международном конгрессе по антифосфолипидным антителам в Сиднее. Акушерская форма АФС диагностируется при наличии одного из трех клинических состояний (двух и более самопроизвольных выкидышей в сроке беременности до 10 недель; необъяснимой гибели плода после 10 недель беременности; преждевременных родов до 34 недель беременности, связанных с сосудисто-плацентарной патологией) и минимум одного иммунологического маркера (волчаночного антикоагулянта (ВА), антител класса М и/или G к кардиолипину (анти-КЛ) и/или бета2-гликопротеину-1 (анти-β2-ГП-1), выявляемого при двукратном исследовании образцов сыворотки (плазмы) крови, проведенном с интервалом не менее 12 недель [197].

Согласно современным представлениям, АФА - это большое гетерогенное семейство антител, включающее кроме критериальных антител антитела к анионным фосфолипидам (фосфатидилсерину (ФС), фосфатидилинозитолу (ФИ), фосфатидной кислоте (ФК) и др.), нейтральному фосфолипиду фосфатидилэтаноламину (ФЭ), фосфолипид-связывающим протеинам плазмы (аннексину V (АнV), протромбину (ПТ), протеинам С и S, кининогенам, прекалликреину, тромбомодулину) и их комплексам с фосфолипидами, компонентам комплемента, факторам свертывания крови [198, 199].

Анти-КЛ и ВА ассоциируются с привычным выкидышем и неблагоприятными исходами беременности [200–202]. Распространенность анти-КЛ в общей акушерской популяции составляет 1-5% [203], а среди пациенток с отягощенным акушерским анамнезом - от 20% до 40% [197, 201]. По данным Forastiero R., пациентки с тройной позитивностью на ВА, анти-КЛ и анти-β2-ГП-1 представляют высокий риск для венозного и артериального тромбоза и акушерских осложнений [204]. Женщины с привычным выкидышем и АФС имеют более высокий риск преэклампсии, осложнений, связанных с нарушениями развития плаценты, и неонатальной

смертности [205].

На модельной системе *in vitro* показано, что антитела к ФС (анти-ФС) ингибируют развитие и инвазию трофобласта [206], тормозят образование синцитиотрофобласта и снижают синтез ХГ [207]. По данным систематического обзора литературы, средняя распространенность анти-ФС (IgG, IgM) при акушерском АФС составляет 5,4% и 21,6%, однако независимая ассоциация между анти-ФС и осложнениями беременности не найдена. Предполагается, что повышенные титры анти-ФС и антител к ФИ (анти-ФИ) могут указывать на риск тромботических и акушерских проявлений АФС [208].

Показано, что кроме анти-КЛ у 10,1% женщин с привычным выкидышем выявлялись АФА другой специфичности, в частности антитела к ФЭ (анти-ФЭ) [209], которые строго ассоциировались с ранней потерей беременности [210], часто были единственными найденными АФА у пациенток с привычным выкидышем на ранних сроках [211]. По данным Sugi T. *et al.* анти-ФЭ являются более значимым фактором риска привычного выкидыша, чем анти-КЛ и анти-β2-ГП-1 [212]. Проведение пассивной иммунизации мышей анти-ФЭ показало повышение резорбции плодов, индукцию тромбоза и кровоизлияний в плацентах, повышение плацентарного апоптоза [213], тем самым подтвердило патогенетическое значение анти-ФЭ в развитии осложнений беременности. Однако для широкого применения теста на анти-ФЭ необходима оптимизация и стандартизация условий его проведения.

Антитела к АнV (анти-АнV), который относится к естественным антикоагулянтам, были впервые найдены в 1994 году у женщин с привычным выкидышем и преэклампсией в анамнезе [214]. Однако данные об ассоциации анти-АнV с невынашиванием беременности в генеральной популяции остаются противоречивыми. Предполагается, что АФА разрушают защитный кристаллический щит, образуемый АнV над анионной фосфолипидной поверхностью синцитиотрофобласта и эндотелия, и тем самым способствуют

активации коагуляции и развитию состояния гиперкоагуляции [215]. Сообщается о высокой распространенности анти-АнV у пациенток с идиопатическим привычным выкидышем, при этом наличие IgM-антител к АнV ассоциируется с более высоким риском выкидыша, чем IgG-антител [216]. Ве́сареви́ć М. *et al.* показали, что привычный выкидыш ассоциируется с двойной позитивностью на IgM-антител к АнV и ВА или тройной позитивностью на IgM-антитела к АнV,  $\beta$ 2-ГП-1 и ВА [217]. Предполагается, что клинические проявления АФС усиливаются с увеличением числа положительных тестов на критериальные АФА и IgM-антител к АнV. При акушерском АФС часто находят резистентность к антикоагулянтной активности АнV, которая может быть возможным механизмом потери беременности [218].

Сообщается, что антитела к комплексу ФС и протромбина (анти-ФС/ПТ) являются более строгим независимым фактором риска акушерских осложнений по сравнению с ВА, анти-КЛ и анти- $\beta$ 2-ГП-1 [219]. По данным Zigon P. *et al.* (2015), у женщин с акушерскими проявлениями, отнесенными к АФС, выявлялась высокая распространенность анти-ФС/ПТ (13%) [220]. При этом анти-ФС/ПТ ассоциировались с привычным выкидышем на ранних сроках, а также с поздними осложнениями беременности и преждевременными родами. В международном мультицентровом исследовании показано, IgG-антитела к ФС/ПТ имеют высокое диагностическое значение при акушерском АФС [221]. Тест на IgG-антитела к комплексу ФС/ПТ признан клинически значимым тестом для акушерского АФС, пригодным для использования в рутинной практике для обследования женщин с привычным выкидышем [222]. Определение анти-ФС/ПТ способствует более полной идентификации пациентов с АФС.

Если роль АФА в невынашивании беременности давно доказана, вопрос участия АФА в патогенезе бесплодия остается дискуссионным. Существуют данные о более высокой распространённости антител к фосфолипидам среди

пациенток с бесплодием [223, 224]. По данным Kutteh W.H. *et al.*, частота выявления АФА среди пациенток, страдающих бесплодием составила 18,8% [225]. Matsubayashi H. *et al.* в своем исследовании обнаружили взаимосвязь между наличием АФА в крови, фолликулярной жидкости и низкой частотой оплодотворения ооцитов в программах ВРТ [226]. По результатам мета-анализа, в который были включены 2053 женщины, проходящие лечение с применением программ ВРТ, у 703 (34 %) женщин выявлены повышенные уровни АФА (анти-КЛ или анти-β2-ГП-1), однако связи между АФА и ЧНБ обнаружено не было [227]. В исследовании Khizroeva J. *et al.*, напротив, частота циркуляции АФА была значительно повышена среди пациенток, имеющих неудачные попытки ВРТ в анамнезе [228]. В проспективном когортном исследовании показано, что наличие в крови анти-β2-ГП-1 ассоциируется со снижением частоты имплантации и ЧНБ, персистенция анти-КЛ приводит к значительному снижению частоты живорождения у пациенток, включенных в программы ВРТ [188]. Возможным патогенетическим механизмом бесплодия, индуцированного АФА, может быть воздействие на рецептивность эндометрия. У пациенток с персистенцией критериальных АФА и повторными неудачами имплантации биопсия эндометрия, проведенная в период «окна имплантации», показала снижение экспрессии лейкоингибирующего фактора (LIF) и NOXA10, снижение количества и степени зрелости пиноподий, что может свидетельствовать о негативном влиянии АФА на рецептивность эндометрия [229]. По данным Краевой Е.Е. и соавт., циркулирующие в крови некртериальные АФА (анти-ФЭ, анти-ФС, анти-АнV) индуцировали выраженные изменения в системе гемостаза и снижали ЧНБ в программах ВРТ в 4,3 раза [230]. Имеющиеся данные позволяют судить о весомой роли критериальных и некртериальных АФА в патогенезе бесплодия и повторных неудач ВРТ.

Антинуклеарные антитела (АНА) — это группа аутоантител, реагирующих с различными антигенами клеточного ядра. Определение

антител к нуклеарным антигенам в сыворотке крови производится при подозрении на системные заболевания соединительной ткани. Выявление данных антител может указывать на наличие СКВ, РА, склеродермии, полимиозита, дискоидной красной волчанки, узелкового периартериита, дерматомиозита. АНА подразделяются на две основные группы:

аутоантитела к ДНК и гистонам;

аутоантитела к экстрагируемым ядерным антигенам: SM, рибонуклеопротеины (RNP), SS-A/Ro, SS-B/La, SCL-70, Jo-1 и PM1.

Влияние АНА на репродуктивное здоровье женщин впервые было описано более 45 лет назад, в своем исследовании Wilson C. *et al.*, оценивали распространенность АНА в двух группах: у пациенток с ПНЯ и у здоровых фертильных женщин, частота встречаемости антител к компонентам ядра у пациенток с ПНЯ оказалась в разы выше (20% и 3% соответственно ( $p < 0,05$ )) [231]. Повышение АНА было выявлено у пациенток, страдающих бесплодием, частота АНА в данной группе составила 13,9% по сравнению с 3,6% у фертильных женщин контрольной группы [143]. Согласно данным Reimand K. *et al.*, схожее соотношение было получено исследователями из Тайваня, а именно 39,45% и 16,13%, соответственно [232]. Большой интерес представляет изучение АНА у пациенток программ ВРТ. В исследовании Kikuchi K. *et al.* частота имплантации у пациенток с антителами к компонентам ядра была более чем в два раза ниже по сравнению с группой контроля (14% против 32,4%) [233]. В работе Ying Y. *et al.* оценивалось содержание АНА в крови и фолликулярной жидкости, при этом в группе пациенток с АНА отмечались более низкая ЧНБ и меньшее количество эмбрионов отличного качества [234]. Ying L. *et al.* выявили снижение показателя ЧНБ в группе женщин с АНА и наблюдали более высокую частоту самопроизвольных аборт, причем с повышением титра антител нарастал и риск неблагоприятных исходов [232]. Негативное влияние АНА на вынашивание беременности было показано и другими исследователями. Так, Ticconi C. *et al.*

обнаружили АНА в сыворотке у 50% пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе [235], а наличие антител к RNP (анти-RNP) было ассоциировано в преждевременным излитием околоплодных вод [236].

В то время как АНА характерны для многих аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, антитела к нативной двухспиральной ДНК (анти-дсДНК) считаются специфичными для СКВ [237]. Большой интерес представляет влияние на репродуктивные исходы анти-дсДНК, поскольку было показано, что данные антитела могут проникать внутрь ядра и путем ингибирования синтеза белка, вероятно, опосредовать клеточную дисфункцию [238, 239]. В конце 20 века Gleicher N. *et al.* в своем исследовании обнаружили повышение распространенности анти-дсДНК до 18,4% среди пациенток с бесплодием неясного генеза, у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе этот показатель также был повышен и составил 29,2% [240]. Blumenfeld Z. *et al.* обнаружили анти-дсДНК у 10,5% пациентов с ПНЯ по сравнению с 3,3% у фертильных пациенток [241]. Проанализировав исходы программ ВРТ у пациенток с повышенным уровнем АНА и анти-дсДНК, Fan J. *et al.* пришли к выводу, что в данной группе пациенток значительно ниже количество полученных ооцитов, эмбрионов хорошего качества и ЧНБ. Авторы предполагают, что отрицательное влияние на репродуктивную функцию может быть опосредовано путем индукции анти-дсДНК апоптоза ооцитов и эмбриональных клеток [242].

Определение антител к цитоплазматическому антигену SS-A(Ro) (анти-Ro/SS-A) и к цитоплазматическому антигену SS-B(La) (анти-La/SS-B) играет важную роль в диагностике синдрома Шегрена [243]. Особого внимания заслуживают исследования, подтверждающие возможность трансплацентарного проникновения анти-Ro/SS-A от матери к плоду с развитием у последнего аутоиммунной врожденной блокады сердечной проводимости [244, 245]. Наличие в сыворотке крови беременной анти-La/SS-B повышает риск рождения ребенка с неонатальной формой СКВ

[246]. Аутоантитела к экстрагируемым ядерным антигенам у матерей, страдающих аутоиммунными заболеваниями или бессимптомных носителей, могут вызывать нарушение сердечного ритма у плода, вплоть до врожденной блокады сердца [247]. Важно отметить, что нарушение ритма сердца плода часто является первым симптомом аутоиммунного заболевания у матери и служит основанием для ее обследования [248]. Хотя патогенез этого расстройства не изучен в полной мере, многие авторы в своих работах продемонстрировали существование ингибирующей перекрестной реактивности анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B с Ca<sup>2+</sup>-каналами L- и T-типа проводящей системы кардиомиоцитов, что может играть ключевую роль в развитии врожденной аритмии [249, 250]. Кроме того, патогенетические механизмы развития брадиаритмии у плода, опосредованной анти-Ro/SS-A, включают отложение иммунных комплексов, воспаление с последующим развитием фиброза, кальцификации миокарда и проводящей системы сердца плода, блокады проведения сигнала в атриовентрикулярном узле [251].

По-видимому, персистенция АНА, в том числе антител к нативной ДНК и экстрагируемым ядерным антигенам, вовлекая множество патогенетических механизмов, может оказывать негативное влияние как на репродуктивную систему женщины, так и на внутриутробно развивающийся плод.

### **1.7. Виды вакцин от COVID-19 и влияние вакцин от COVID-19 на репродуктивную функцию у женщин**

Стратегия вакцинации, направленная на блокирование и ограничение заражения различными коронавирусами, предусматривает использование вирусного гликопротеина Spike в качестве основного мишеневого антигена для иммунизации. На мышах и других животных были протестированы инактивированные вакцины, ЖАВ, рекомбинантные векторные вакцины, субъединичные вакцины и ДНК-вакцины. Большинство вакцин индуцировали

появление специфических антител у животных и прошли фазу доклинических и/или клинических испытаний [252].

Вакцины на основе протеина S делятся на векторные рекомбинантные вакцины (векторы: аденовирус (Ad5/Ad41), вирус коровьей оспы (MVA), вирус кори (MV), вирус везикулярного стоматита (VSV)), ДНК-вакцины, вакцины из вирусоподобных частиц и вакцины из S-наночастиц с адьювантами. Вакцины на основе S1-субъединицы делятся на векторные, ДНК-вакцины и вакцины на основе белка-носителя. Было показано, что вакцины индуцируют синтез специфических антител, большинство вакцин стимулируют образование Т-клеточного иммунитета [253].

В настоящее время 153 вакцин-кандидатов от COVID-19 находятся на стадии клинических исследований, 196 - на стадии доклинических исследований (<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>). Вакцины [Pfizer/BioNTech](#), [Moderna](#), [AstraZeneca](#), [Johnson&Johnson](#), [Sinopharm](#) и [Sinovac](#) были одобрены ВОЗ для применения ([https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status\\_COVID\\_VAX\\_19August2021.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_19August2021.pdf)). В РФ одобрены для применения вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), Гам-КОВИД-Вак-Лио, Гам-КОВИД-Вак-М, Спутник Лайт, ЭпиВакКорона, ЭпиВакКорона-Н, КовиВак [254].

Вакцины от COVID-19, применяемые в настоящее время, классифицируются на комбинированные векторные вакцины, содержащие рекомбинантные аденовирусные частицы, содержащие ген белка S SARS-CoV-2 (Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), AstraZeneca 19 AZD1222, Johnson & Johnson Ad26.COV2.S, JNJ-78436735), мРНК-вакцины (Pfizer/BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273), однокомпонентные адьювантные пептидные вакцины (ЭпиВакКорона), цельные инактивированные вакцины (КовиВак).

Как было указано выше, на животных моделях и в единичных клинических исследованиях было продемонстрировано возможное негативное



влияние адъювантных вакцин на репродуктивную функцию путем запуска аутоиммунных реакций. С развитием пандемии COVID-19 и появлении вакцин против SARS-CoV-2 началась эпоха активного изучения влияния вакцинации от COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин. На сегодняшний день опубликованы данные только шести подобных исследований.

В исследование Orvieto R. *et al.* были включены 36 пар пациентов, прошедших овариальную стимуляцию в программах ВРТ дважды, до и после вакцинации мРНК-вакцинами от COVID-19. Значимых различий в исходах овариальной стимуляции и параметрах спермограммы выявлено не было [12].

Bentov Y. *et al.* обследовали пациенток, перенесших COVID-19 и иммунизированных против SARS-CoV-2 вакциной Pfizer/BioNTech BNT162b2, и женщин, не болевших COVID-19. Значимых различий в исходах овариальной стимуляции, овариальной функции, включая стероидогенез и биомаркеры качества ооцитов, не было выявлено [11].

В исследование Edelman A. *et al.* были включены 3959 женщин, из которых 2403 были вакцинированы зарегистрированными на Западе вакцинами, в основном Pfizer/BioNTech. Была проведена оценка влияния вакцинации на менструальный цикл. Показано, что изучаемые вакцины оказывали незначительное влияние на длину менструального цикла и не влияли на длительность менструального кровотечения [19].

В исследование Mohr-Sasson A. *et al.* был проанализирован уровень АМГ у 129 пациенток в разных возрастных группах (до 30 лет, 30-35 лет, старше 35 лет) до и спустя 3 месяца после вакцинации. Результаты исследования не выявили изменений уровня АМГ у вакцинированных пациенток, включенных в исследование [20].

По данным Aharon Devora *et al.*, вакцинация мРНК-вакциной от COVID-19 не влияет на исходы в программе ВРТ, а именно не оказывает отрицательного влияния на качество ооцитов, частоту оплодотворения,

получение эмбрионов хорошего/отличного качества. Кроме этого, пациентам было проведено преимплантационное генетическое тестирование, которое не выявило повышения частоты получения анеуплоидных эмбрионов у пациентов после вакцинации [21].

В рамках данного исследования были опубликованы предварительные данные по влиянию вакцины Гам-КОВИД-Вак на репродуктивную функцию у женщин и мужчин. В проспективное исследование была включена 51 женщина, которой была проведена иммунизация от COVID-19 вакциной Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) [13]. Обследование пациенток проводилось дважды - непосредственно перед вакцинацией и через 90 дней после введения 1-го компонента вакцины. Оценивалось КАФ при УЗИ органов малого таза. Проводилось определение уровня АМГ, ФСГ, ТТГ и Е2 в крови, исследование сыворотки крови на анти-КЛ, анти- $\beta$ 2-ГП-1, анти-АнV, анти-ФС. Не было отмечено значимого изменения уровня гормонов и КАФ до и после вакцинации, в том числе у пациенток ПРВ ( $\geq 37$  лет). Уровень АФА после вакцинации не отличался от исходного уровня. Также не было отмечено связи динамики уровня АФА, ФСГ и АМГ, что косвенно свидетельствует об отсутствии негативного влияния вакцинации на репродуктивную функцию женщин путем запуска исследованных аутоиммунных реакций. Данное исследование является первым, посвященным изучению влияния двухкомпонентной отечественной комбинированной векторной вакцины на овариальный резерв и профиль аутоантител женщин. Полученные предварительные данные свидетельствуют о том, что вакцинация женщин репродуктивного возраста отечественной комбинированной векторной вакциной не оказывает негативного влияния на овариальный резерв.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Материал исследования

Исследование было проведено на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). Обследование и ведение пациенток осуществлялось в научно-поликлиническом отделении (заведующий – д.м.н., профессор В.Н. Прилепская) и в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова Института репродуктивной медицины (заведующий – д.м.н., профессор Е.А. Калинина). Лабораторная часть исследования была проведена в лаборатории клинической иммунологии (заведующий – д.м.н. Л.В. Кречетова) и в клинικο-диагностической лаборатории (заведующий – д.м.н. Т.Ю. Иванец). На проведение исследования было получено одобрение комиссии по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Набор пациенток в исследование и вакцинация проводились в период декабрь 2020 г. – декабрь 2021 г. Всего в проспективное интервенционное исследование были включены 220 пациенток, которым была проведена вакцинация и оценка овуляторной и менструальной функции. Пациентки были стратифицированы по возрасту: группа 1 – пациентки раннего репродуктивного возраста (РРВ) (<37 лет) (n=148), группа 2 – пациентки позднего репродуктивного возраста ( $\geq 37$  лет) (n=72).

Исследование аутоиммунитета и иммунного статуса было выполнено у 120 пациенток. После вакцинации 26 женщин обратились в Центр для проведения программ ВРТ. У всех забеременевших пациенток были проанализированы акушерские и перинатальные исходы.

Критерии включения:

- Подписание информированного согласия на участие в исследовании.
- Возраст 18-49 лет.
- Сохраненная менструальная функция.
- Отрицательный результат исследования на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР (перед вакцинацией).
- Отрицательные результаты тестов на антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2 (перед вакцинацией).
- Отсутствие в анамнезе заболевания COVID-19.
- Отсутствие контакта с заболевшими COVID-19 в течение не менее 14 дней со слов пациентки до начала исследования.
- Согласие на применение эффективных методов контрацепции, кроме гормональных, в ходе всего периода участия в исследовании.
- Отрицательный тест на беременность по результатам исследования крови на ХГ.
- Отрицательные тесты на ВИЧ, сифилис, гепатит В и гепатит С.
- Отсутствие в анамнезе выраженных ПППИ на предыдущее применение иммунобиологических препаратов.

Критерии невключения:

- Противопоказания к применению вакцины согласно инструкции.
- Беременность или период лактации.
- Значительное снижение овариального резерва (ФСГ  $>12$  мМЕ/мл и КАФ  $<6$  в обоих яичниках).
- Морбидное ожирение (ИМТ  $\geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup>).
- Острые воспалительные и инфекционные заболевания в течение 3-х недель от момента полного выздоровления до периода включения в исследование.

- Ревматические болезни.
- Онкологические заболевания любой локализации.
- В течение менее 3-х месяцев до включения в исследование проведение гормональной терапии, влияющей на менструальный цикл, иммуномодулирующей терапии, вакцинации.

Критерии исключения:

- ПППИ, требующие наблюдения, проведения процедур и/или медикаментозного лечения, не разрешенных протоколом настоящего исследования.

- Отказ пациентки от продолжения участия в исследовании или введения 2-го компонента вакцины.

- Неявка пациента на визит и потеря связи с пациенткой.

Расчет объема выборки был произведен с помощью программы STATISTICA 10 и для женщин основан на данных литературы о вероятности снижения овариального резерва при наличии аутоиммунной патологии (выявлении анти-ОВ и/или анти-ФСГ). Исходя из данных литературы, при наличии IgG анти-ФСГ >1,0 AU бедный ответ яичников при овариальной стимуляции развивался у 31,3%, нормальный ответ - у 9,1% женщин [255], при наличии анти-ОВ беременность наступила у 4,8% женщин, при отсутствии анти-ОВ – у 25% женщин [256]), принятии уровня альфа 0,05, уровня достоверности исследования 90%, в исследование необходимо включить 65 женщин при условии того, что у всех вакцинированных пациенток развивается аутоиммунный процесс. Однако на основании данных литературы о риске развития аутоиммунной патологии под влиянием вакцинации (вакцинация различными видами вакцин в целом увеличивает риск развития аутоиммунных заболеваний в 1,93 раза [133]), принятии уровня альфа 0,05, уровня достоверности исследования 90%, в исследование необходимо включить минимум 130 женщин для выявления

статистически значимой разницы при детекции аутоиммунных реакций, возникших под влиянием вакцины.

Первичная конечная точка:

Число (доля) пациенток с уровнем ФСГ, АМГ, КАФ вне РЗ после вакцинации по сравнению с числом (долей) таких пациенток до вакцинации.

Вторичные конечные точки:

Уровень аутоантител до и после вакцинации в сравнительном аспекте.

Число (доля) пациенток с уровнем аутоантител вне РЗ после вакцинации по сравнению с числом (долей) таких пациенток до вакцинации.

Корреляционные связи между уровнем гормонов и уровнем аутоантител до и после вакцинации.

Корреляционные связи между уровнем аутоантител и параметрами иммунограммы.

## **2.2. Методы исследования**

Исследования были проведены дважды - до вакцинации (точка 1) и через 90-100 дней после введения 1-го компонента вакцины (точка 2) (Таблица 1). У пациенток с повышением уровня аутоантител выше РЗ было проведено дополнительное исследование их уровня через 6 месяцев после введения 1-го компонента вакцины.

Перечень исследований, выполненных однократно перед вакцинацией для оценки критериев включения и невключения:

1. Оценка анамнеза и клинических данных (анкетирование, осмотр врача-акушера-гинеколога).
2. Определение РНК SARS-Cov-2 в отделяемом ротоглотки за 72 часа до введения 1-го компонента вакцины.
3. Определение антител к SARS-CoV-2 классов М и G в сыворотке крови.

4. Исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека-1/2 (ВИЧ) и антигена р24 (*Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24*) в крови.

5. Определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови или определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови.

6. Определение суммарных антител классов М и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови.

7. Определение антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови.

8. Проведение общего (клинического) анализа крови.

9. Исследование уровня ХГ в крови.

Перечень исследований, проведенных дважды (до вакцинации и через 90-100 дней после введения 1-го компонента вакцины):

10. Гормональное исследование: исследование уровня ФСГ, АМГ, ТТГ и общего Е2 в сыворотке крови на 2-5 день менструального цикла.

11. УЗИ матки и придатков.

12. Определение содержания АФА классов М и G в крови: анти-КЛ, анти-β2-ГП-1, анти-АнV, анти-ФС, анти-ФЭ, анти-ФС/ПТ.

13. Определение антигормональных антител: анти-ПГ, анти-ФСГ классов М и G, анти-ТГ анти-ТПО, анти-рТТГ класса G.

14. Определение содержания органоспецифичных антител: анти-ОВ, анти-ZP, анти-ТБ класса G.

15. Определение содержания антиядерных антител класса G в крови: АНА, анти-дсДНК, анти-RNP-70, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B.

16. Исследование иммунного статуса (иммунограмма).

Перечень проведенных исследований - однократно (через 90-100 дней после введения 1-го компонента вакцины):

17. Определение антител к SARS-CoV-2 класса IgG в сыворотке крови.

Таблица 1

Схема обследования пациенток, включенных в исследование

Исследования	Перед вакцинацией (0 день)	Введение 1-го компонента вакцины (1 день)	Введение 2-го компонента вакцины (21 день)	После вакцинации (90 день)
Информированное согласие	+			
Сбор анамнеза, анкетирование	+			+
Физикальное обследование с антропометрией	+			+
Мазок на SARS-CoV-2 из ротоглотки	+			
IgM и IgG к SARS-CoV-2	+			+
ВИЧ, гепатит В и С, сифилис, анализ крови	+			
Тест на беременность	+			
Гормональные исследования	+			+
УЗИ матки и придатков	+			+
Определение аутоантител	+			+
Иммунограмма	+			+
Введение вакцины		+	+	
Оценка ПППИ (местная реакция, температура, головная боль, коллаптоидная реакция, судороги, миалгия, аллергическая реакция)		+	+	+

Вакцинацию против COVID-19 проводили вакциной Гам-КОВИД-Вак, комбинированной векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, в специально оборудованном прививочном кабинете. Перед проведением вакцинации 1-м и 2-м компонентом врач информировал пациентку о возможных поствакцинальных реакциях. Перед каждым этапом вакцинации пациентка была осмотрена врачом, была проведена термометрия, анализ жалоб, сбор анамнеза (включая эпидемиологический), измерение сатурации крови кислородом, частоты сердечных сокращений, артериального давления, выполнена аускультация дыхательной и сердечно-сосудистой системы, а также проведен осмотр зева.



Каждой пациентке была выдана памятка, содержащая рекомендации после проведения вакцинации, а также дату 2-го этапа вакцинации. Замороженная лекарственная форма препарата хранилась в условиях надлежащего температурного режима хранения (не выше  $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) в специально оборудованной морозильной камере. Подготовка обоих компонентов вакцины к применению проводилась в строгом соответствии с официальной инструкцией препарата. Ампула с 1-м или 2-м компонентом вакцины извлекалась из морозильной камеры и выдерживалась при комнатной температуре до полного размораживания. Вакцинация 1-м и 2-м компонентом проводилась в дозе 0,5 мл, в дельтовидную мышцу (верхнюю треть наружной поверхности плеча). Все сведения о факте вакцинации с указанием уникальной серии и номера ампулы вакцины были занесены в Единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения. После проведения вакцинации пациентки оставались под наблюдением в течение 30 минут для предупреждения возможных аллергических реакций.

### **2.2.1. Общеклинические методы исследования**

Фиксировался возраст пациенток. Измерялся рост, масса тела, вычислялся ИМТ. Собирался анамнез: вредные привычки, группа крови, резус-фактор, прием лекарственных препаратов, перенесенные и хронические заболевания, в частности, артериальная гипертензия, сахарный диабет, оперативные вмешательства, наличие/отсутствие вакцинации против гриппа и менингококковой инфекции в анамнезе. Изучался акушерско-гинекологический анамнез: особенности менструальной функции, число родов в анамнезе с учетом срока и способа родоразрешения, наличие в анамнезе прерываний беременности – самопроизвольных и искусственных, особенности течения предыдущих беременностей и родов, наличие в анамнезе гинекологических заболеваний и операций на органах малого таза. У

пациенток с бесплодием, обратившихся в дальнейшем для проведения программ ВРТ, уточнялись данные о продолжительности бесплодия, о проведенных ранее лечебных и диагностических мероприятиях, включая программы ВРТ, об их особенностях (тип протокола контролируемой овариальной стимуляции, применяемые препараты и их дозировки, число полученных ооцитов и эмбрионов, их качество, исход программы).

## **2.2.2. Лабораторные методы исследования**

### **2.2.2.1. Общий анализ крови**

Общий анализ крови проводился в клинко-диагностической лаборатории (заведующий - д.м.н. Т.Ю. Иванец) на автоматическом анализаторе. Оценивались основные параметры крови: число лейкоцитов ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ), число эритроцитов ( $\cdot 10^{12}/\text{л}$ ), уровень гемоглобина (г/л), уровень гематокрита (%), число тромбоцитов ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ), число нейтрофилов (% и  $\cdot 10^9/\text{л}$ ), число лимфоцитов (% и  $\cdot 10^9/\text{л}$ ), число моноцитов (% и  $\cdot 10^9/\text{л}$ ), число эозинофилов (% и  $\cdot 10^9/\text{л}$ ), число базофилов (% и  $\cdot 10^9/\text{л}$ ). Лейкоцитозом считали увеличение уровня лейкоцитов более  $9 \cdot 10^9/\text{л}$ . В зависимости от преобладающей популяции лейкоцитов, лейкоцитоз дифференцировали на нейтрофильный ( $>6,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ), эозинофильный ( $>0,3 \cdot 10^9/\text{л}$ ), базофильный ( $>0,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ), моноцитарный ( $>0,7 \cdot 10^9/\text{л}$ ), или лимфоцитарный ( $>3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Лейкопенией считали снижение уровня лейкоцитов менее  $3,5 \cdot 10^9/\text{л}$ . В зависимости от сниженной популяции лейкоцитов, лейкопению дифференцировали на нейтропению ( $<2,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ), эозинопению ( $<0,2 \cdot 10^9/\text{л}$ ), моноцитопению ( $<0,09 \cdot 10^9/\text{л}$ ), или лимфопению ( $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Тромбоцитозом считали увеличение тромбоцитов более  $400 \cdot 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопенией – снижение менее  $150 \cdot 10^9/\text{л}$  [257].

### **2.2.2.2. Определение РНК SARS-CoV-2**

Идентификация вируса проводилась в лаборатории молекулярно-генетических методов института репродуктивной генетики (заведующий – к.м.н. А.Е. Донников) с помощью «Набора реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ОТ-ПЦР) (SARS-CoV-2/SARS-CoV)» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия) в лаборатории молекулярно-генетических методов института репродуктивной генетики. В качестве мишеней были выбраны три участка генома: специфичные для коронавируса SARS-CoV-2 участки гена N и гена E, а также консервативный участок гена E, общий для группы коронавирусов подобных SARS-CoV (включая SARS-CoV и SARS-CoV-2). Амплификацию проводили на приборе «ДТ-964» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия). Обработка результатов осуществлялась автоматически с помощью программного обеспечения к прибору.

### **2.2.2.3. Исследование уровня противовирусных антител**

Определение антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови осуществлялось в лаборатории клинической иммунологии (заведующий – д.м.н. Л.В. Кречетова).

До вакцинации определение антител классов M и G к SARS-CoV-2 проводили с использованием набора реагентов «ХЕМАТест анти-SARS-CoV-2» производства ООО «ХЕМА» (Россия) для иммунохроматографического выявления IgM- и IgG-антител к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке (плазме) и цельной крови. Определение антител основано на принципе иммунохроматографического анализа. Анализируемый образец абсорбируется поглощающим участком тест-полоски. Во время проведения

анализа антитела из образца связываются со специфическими антигенами, нанесенными на поверхность окрашенных микрочастиц, и с антителами, нанесенными на поверхность тест-полоски. В результате их взаимодействия образуется комплекс, видимый в форме цветной линии. Считывание результатов проводится через 15 минут после внесения исследуемого образца. Присутствие в тестовой зоне одной окрашенной полосы (контрольной С) указывает на отрицательный результат. Это означает, что или IgG/IgM антитела к вирусу SARS-CoV-2 человека отсутствуют в образце или их концентрация ниже порогового значения. Присутствие в тестовой зоне двух и более окрашенных полос (контрольной С и тестовой Т) указывает на положительный результат. Это означает, что содержание антител к вирусу SARS-CoV-2 человека равно или выше пороговых значений для соответствующего класса антител:

- комбинация видимых полос С и 1 говорит о наличии IgM-антител к вирусу SARS-CoV-2 человека;

- комбинация видимых полос С и 2 говорит о наличии IgG-антител к вирусу SARS-CoV-2 человека;

- комбинация видимых полос С, 1 и 2 говорит о наличии IgM- и IgG-антител к вирусу SARS-CoV-2 человека.

Через 90 дней после вакцинации проводилась оценка уровня антител класса G к SARS-CoV-2 с помощью «Набора реагентов для выявления антител класса G к spike белку SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа» («ДС-ИФА-АНТИ-SARS-CoV-2-G(S)») производства НПО «Диагностические системы» (Россия), предназначенного для качественного выявления антител класса G к spike белку SARS-CoV-2, вызывающего COVID-19, в сыворотке (плазме) крови человека методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Метод определения основан на непрямом двухстадийном ИФА. В лунках полистиролового планшета иммобилизованы рекомбинантные антигены с последовательностью SARS-CoV-2, включая последовательность рецептор-

связывающего домена (RBD) поверхностного гликопротеина S. При наличии в исследуемых образцах специфических антител класса G к SARS-CoV-2 образуется иммунный комплекс антиген-антитело (стадия 1), который детектируется конъюгатом - антителами к IgG человека, меченными пероксидазой хрена (стадия 2). При добавлении субстратной смеси в лунки планшета происходит окрашивание раствора в синий цвет. Реакцию останавливают добавлением стоп-реагента, при этом синий цвет раствора меняется на желтый. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации антител к SARS-CoV-2 в образце.

Учет результатов осуществляли на спектрофотометре Infinite F50 (ТЕКАН, Австрия) при длине волны 450 нм. Согласно инструкции компании-производителя, тест предназначен для качественного и полуколичественного определения антител с оценкой результата анализа по индексу позитивности (ИП), который рассчитывается по формуле:  $ИП = ОП \text{ образца} / Cut-off$ , где ОП образца - величина оптической плотности образца. При  $ИП > 1,2$  результат считали положительным, при  $ИП < 0,8$  – отрицательным. При значении ИП в диапазоне от 0,8 до 1,2 результат оценивали, как сомнительный (неопределенный). При сомнительном результате анализа забор крови и исследование проводили повторно через 1-2 дня для уточнения полученного ранее результата.

#### **2.2.2.4. Гормональное исследование**

Гормональное исследование проводили в клинико-диагностической лаборатории (заведующий – д.м.н. Т.Ю. Иванец). Исследование ФСГ, АМГ, Е2 выполнялось в сыворотке крови на 2-5-й день менструального цикла электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «Cobas e411» (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием коммерческих наборов данного производителя.

Определение концентрации ТТГ выполнялось в сыворотке крови иммунохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе «IMMULITE®2000» (Siemens, США). Нормальное содержание гормонов в сыворотке крови соответствует показателям, представленным в таблице 2.

Таблица 2

Нормальный диапазон концентрации гормонов в сыворотке крови у женщин в фолликулярную фазу

Показатель	Референсные значения
ФСГ	2,0 – 10,0 МЕ/л
Е2	150 – 450 пмоль/л
ТТГ	0,4 – 3,5 мМЕ/л
АМГ	1,0 – 10,6 нг/мл

#### 2.2.2.5. Исследование антифосфолипидных антител

Исследование АФА проводили в лаборатории клинической иммунологии (заведующий – д.м.н. Л.В. Кречетова) с помощью ИФА с использованием наборов фирмы «ORGENTEC Diagnostika GmbH» (Германия). Референсные диапазоны содержания антител в крови составляли: анти-КЛ класса М - <7 MPL-Ед/мл, анти-КЛ класса G - <10 GPL-Ед/мл; анти-β2-ГП-1 класса М и G - <5 Ед/мл, 5-8 Ед/мл – «серая» зона; анти-АнV класса М и G - <8 Ед/мл, 5-8 Ед/мл – «серая» зона; анти-ФС класса М и G - <10 Ед/мл.

Количественное определение анти-КЛ, анти-β2-ГП-1, анти-АнV и анти-ФС проводили в соответствии с инструкцией по применению фирмы-производителя, прилагаемой к набору. В лунки микропланшета, покрытые иммобилизованным фосфолипидом или фосфолипид-связывающим протеином, вносили 6 калибраторов, отрицательный и положительный контроли и образцы сыворотки крови, разведенные 1:100 в буфере для разведения. Присутствующие в образцах антитела связывались с иммобилизованным антигеном во время инкубации при 20±2°С в течение 30 минут. После 3-х-кратного промывания планшета в лунки добавляли

конъюгаты антител против IgG или IgM человека с пероксидазой хрена в рабочем разведении и инкубировали при  $20\pm 2^\circ\text{C}$  в течение 15 минут. После удаления избытка конъюгатов и 3-х-кратного промывания в лунки вносили раствор хромогенного субстрата, содержащий 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМБ), и проводили инкубацию при  $20\pm 2^\circ\text{C}$  в течение 15 минут, при этом цвет раствора изменялся на голубой. Ферментативную реакцию останавливали добавлением равного объема стоп-раствора, содержащего серную кислоту. Цвет раствора изменялся на желтый. Оптическую плотность (ОП) измеряли на микропланшетном фотометре MULTISCAN EX (Thermo Electron (Shanghai) Instrument Co., Китай) или иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan, Австрия) при длине волны 450 нм. Концентрацию антител в исследуемом образце определяли по 4-параметрической калибровочной кривой зависимости ОП от концентрации антител, построенной в линейно-логарифмических координатах.

Для определения анти-ФЭ и анти-ФС/ПТ IgM и IgG использовали иммуноферментные наборы AESKU Diagnostics (Германия), предназначенные для отдельного количественного определения IgM- и IgG-антител к ФЭ или ФС/ПТ в сыворотке крови человека методом твердофазного ИФА.

Образцы сывороток крови разводили в 101 раз и инкубировали в лунках микропланшета, покрытых специфическими антигенами. Антитела, присутствующие в образцах сывороток пациентов, связывались с иммобилизованным антигеном. Не связавшаяся фракция удалялась при последующей промывке. Затем в лунки добавляли конъюгат антител к иммуноглобулинам человека с пероксидазой хрена, который взаимодействовал с комплексом антиген-антитело, образовавшимся на поверхности лунок микропланшета. Не связавшийся конъюгат удаляли путем промывания лунок. При внесении субстрата развивалась ферментная реакция с голубым окрашиванием, которая останавливалась при добавлении разведенной кислоты, при этом окраска изменялась на желтую. Интенсивность

окрашивания пропорциональна исходной концентрации соответствующих антител в образцах пациентов. Количественную оценку результатов проводили с помощью 4-х параметрической калибровочной кривой. Как для антител к ФЭ, так и для антител к ФС/ПТ нормальный диапазон соответствует <12 Ед/мл, пограничный – 12-18 Ед/мл, положительный – >18 Ед/мл.

#### **2.2.2.6. Исследование других аутоиммунных антител**

Аутоиммунные антитела определяли в лаборатории клинической иммунологии (заведующий – д.м.н. Л.В. Кречетова).

Определение антинуклеарных антител, антител к dsДНК и экстрагируемым ядерным антигенам.

Обследование женщин включало определение антинуклеарных антител с использованием иммуноферментного набора ANA-Detect (ORGENTEC Diagnostika, Германия) для качественного определения IgG-антител к 26 ядерным антигенам в сыворотке и плазме крови человека: SS-A 60, SS-A 52, SS-B, RNP-70, Sm, RNP/Sm, Scl-70, RNP-A, RNP-C, Sm-BB, Sm-D, Sm-E, Sm-F, Sm-G, Scl-70, Jo-1, dsDNA, ssDNA, центромере В, полинуклеосомам, монопнуклеосомам, гистонам H1, H2A, H2B, H3, H4. Каждая лунка микропланшета покрыта смесью высокоочищенных антигенов человека, что позволяет точно определять аутоантитела к ним. При положительном результате теста ANA-Detect проводят дальнейшую дифференциацию аутоантител с помощью соответствующих тестов ORGENTEC, основанных на использовании индивидуальных антигенов.

Определение АНА основано на методе непрямого твердофазного ИФА, в котором используется конъюгат антител против иммуноглобулинов человека, связанный с ферментом (пероксидазой хрена), и включает несколько этапов. На поверхность лунок микропланшета наслоена смесь 26 очищенных ядерных антигенов SS-A 60, SS-A 52, SS-B, RNP-70, Sm, RNP/Sm, Scl-70,



центромеры В и Jo- 1, полинуклеосом, моонуклеосом и гистонов. На первом этапе специфические антитела, присутствующие в образце сыворотки (плазмы) крови пациента, предварительно разведенном 1:100, связываются во время инкубации в течение 30 минут с антигенами, иммобилизованными на поверхности реакционных лунок. На этапе промывки из лунок удаляются не связавшиеся и неспецифически связанные компоненты сыворотки или плазмы крови. После этого на следующем этапе в лунки добавляется ферментный конъюгат, который связывается с иммобилизованным на твердой фазе комплексом антиген-антитело во время инкубации в течение 15 минут. Избыток не связавшегося ферментного конъюгата удаляется из лунок путем промывания. После добавления субстратного раствора фермент конъюгата, связанного с иммунными комплексами, гидролизует субстрат во время 15-минутной инкубации, образуя продукт синего цвета. Добавление кислоты останавливает ферментную реакцию, образуя конечный продукт желтого цвета. Интенсивность желтого окрашивания коррелирует с концентрацией комплекса антиген-антитело и измеряется при длине волны 450 нм на фотометре Multiskan EX (Thermo Electron (Shanghai) Instrument Co, Китай).

В набор включены три контроля: отрицательный (контроль А), не содержащий АНА, положительный (контроль С), содержащий АНА в высоком титре, и контроль В, содержащий АНА на уровне «cut-off» Для качественных результатов значение оптической плотности (ОП) анализируемых образцов сравнивают с ОП контроля В («cut-off»).

Отрицательные результаты:

ОП анализируемого образца < ОП контроля В.

Положительные результаты:

ОП анализируемого образца  $\geq$  ОП контроля В.

Для более детального представления результатов ОП анализируемого образца выражается в значениях индекса позитивности:

Индекс= ОП образца/ ОП контроля В

Значения индекса:

Отрицательный -  $<1$ ; пограничный – 1,0 -1,2; позитивный -  $\geq 1,2$ .

Антинуклеарные антитела подразделяются на две основные группы:

1) аутоантитела к ДНК и гистонам;

2) аутоантитела к экстрагируемым ядерным антигенам: SM, рибонуклеопротеины (RNP), SS-A/Ro, SS-B/La, SCL-70, Jo-1 и PM1.

Кроме АНА, пациенток обследовали на антитела к дсДНК и антитела к экстрагируемым ядерным антигенам (SS-A/Ro, SS-B/La, RNP-70).

В исследовании применяли тест Anti-dsDNA (ORGENTEC Diagnostika, Германия), предназначенный для количественного определения антител класса G к дсДНК в сыворотке или плазме крови человека. Лунки микропланшета покрыты высоко очищенной дсДНК. Определение основано на методе непрямого твердофазного ИФА. Анализ выполняется аналогично, описанному выше для определения АНА. Аналитическая чувствительность определения IgG составляет 1 МЕ/мл, измеряемый диапазон – 1-200 МЕ/мл, референсный диапазон значений анти-дсДНК -  $<20$  МЕ/мл.

В исследовании с помощью набора Anti-SS-A (Ro) (ORGENTEC Diagnostika, Германия) проводили количественное определение IgG-антител к антигену SS-A (60 кДа) в образцах сыворотки или плазмы крови человека методом непрямого ИФА. Аналитическая чувствительность тест-системы составляет 0,5 Ед/мл, диапазон измерения – 0,5-200 Ед/мл. Интерпретация результатов: отрицательные -  $<15$  МЕ/мл; пограничные – 15-25 МЕ/мл; положительные -  $\geq 25$  МЕ/мл.

В исследовании использовали набор Anti-SS-B (ORGENTEC Diagnostika, Германия), предназначенный для количественного определения IgG-антител к белкам SS-B (La) в образцах сыворотки или плазмы крови человека методом ИФА. Аналитическая чувствительность тест-системы составляла 1,0 Ед/мл, диапазон измерения – 1,0-200 Ед/мл. Интерпретация результатов: отрицательные -  $<15$  МЕ/мл; пограничные – 15-25 МЕ/мл;

положительные -  $\geq 25$  МЕ/мл.

Проводили исследование сыворотки и плазмы крови вакцинированных на аутоантитела класса G к RNP-70 методом ИФА с помощью наборов Анти-RNP-70 (ORGENTEC Diagnostika, Германия). Метод калиброван в относительных арбитражных единицах, измеряемый диапазон - 0-200 Ед/мл, диапазон РЗ -  $< 25$  Ед/мл.

Определение антиовариальных и антитрофобластических антител, антител к зоне пеллюцида

В исследовании также определяли органоспецифические аутоантитела анти-ОВ и анти-ТБ, а также анти-ZP. Антиовариальные антитела определяли с использованием иммуноферментных наборов фирмы DRG Instruments GmbH (Германия), которые предназначены для количественного измерения антител против ооцитов в сыворотке человека.

Тест на анти-ОВ является непрямым ИФА «сэндвич» типа. На поверхности лунок микропланшета иммобилизована смесь белков ооцитов. Во время инкубации при 37°C в течение 60 минут антитела из образцов сыворотки крови пациентов, разведенных 1:100, связываются с иммобилизованными на поверхности лунок антигенами. На этапе промывания, не связавшиеся компоненты образца удаляются. Добавленный ферментный конъюгат связывается с иммобилизованными комплексами антиген-антитело при инкубации при 37°C в течение 60 минут. Конъюгат содержит антитела к иммуноглобулинам человека, меченные пероксидазой хрена. После промывания и удаления избытка конъюгата, твердая фаза инкубируется с субстратным раствором в течение 30 минут при комнатной температуре. Колориметрическая реакция останавливается добавлением «стоп» - раствора, измеряется оптическая плотность раствора, приобретающего желтое окрашивание за счет конечного продукта реакции. Интенсивность окрашивания пропорциональна концентрации антител в образце.

ОП измеряется при 450 нм на иммуноферментном микропланшетном

автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan, Австрия). Концентрация антител в исследуемых образцах определяется с использованием стандартной кривой, построенной по значениям ОП против концентраций стандартов. Референсный диапазон составлял <10 Ед/мл, положительные значения - >10 Ед/мл.

Определение антител к зоне пеллюцида и антитрофобластических антител проводили с использованием иммуноферментных наборов (QAУЕЕ-ВЮ for Life Science, Китай). Данные наборы предназначены для количественного определения антител к зоне пеллюцида или трофобласту человека с помощью одностадийного иммуноферментного метода типа «сэндвич» с использованием двух антител. В данном методе стандарты, образцы и антитела к зоне пеллюцида или трофобласту человека, меченные пероксидазой хрена, вносят в лунки микропланшета, покрытые соответствующими антигенами. После инкубации несвязавшиеся меченные ферментом антитела удаляют из лунок микропланшета промыванием. В лунки вносят раствор хромогена А и В. При этом развивается голубое окрашивание, которое меняется на желтое при добавлении кислоты. Интенсивность окрашивания прямо пропорциональна концентрации антител в исследуемых образцах. Концентрацию антител в неизвестных образцах определяли с помощью калибровочной кривой. Диапазон измерения антител к зоне пеллюцида составлял 46,5-1500 нг/мл, антител к трофобласту – 31,25-1000 нг/мл, нормальный диапазон концентраций, определенный при исследовании сывороток здоровых доноров (n=30), составлял, соответственно, <250 нг/мл и <150 нг/мл.

#### Исследование аутоантител к антигенам щитовидной железы

Кроме того, проводилась диагностика аутоиммунных заболеваний щитовидной железы путем определения аутоантител, направленных против антигенов клеток щитовидной железы, а именно анти-ТГ, анти-ТПО и анти-рТТГ. Данные наборы предназначены для количественного определения

аутоантител класса IgG в сыворотке и плазме крови человека.

Для количественного определения антител к ТГ и ТПО применяли иммуноферментные наборы фирмы ORGENTEC Diagnostika (Германия), основанные на методе непрямого ИФА, включающего несколько этапов. Присутствующие в образце пациента специфические антитела связываются с иммобилизованными на поверхности реакционных лунок микропланшета антигенами. После инкубации при промывке удаляются все не связавшиеся антитела или неспецифически связанные компоненты, присутствующие в сыворотке или плазме. После этого вносится ферментный конъюгат, который связывается с комплексом антиген-антитело. После инкубации на этапе промывки избыток конъюгата удаляется, затем в лунки добавляется субстрат, который гидролизуется ферментом из связанного конъюгата с образованием синего окрашенного продукта. Ферментную реакцию останавливают внесением кислоты, цвет окрашивания изменяется на желтый, интенсивность окрашивания коррелирует с концентрацией антител в образце и может быть измерена на фотометре при длине волны 450 нм. Концентрация антител в образце определяется с помощью 4-х параметрической калибровочной кривой.

Измеряемый диапазон при определении антител к ТГ составлял 0-9000 МЕ/мл, отрицательные результаты <100 МЕ/мл, пограничные 100-150 МЕ/мл, положительные >150 МЕ/мл. При определении антител к ТПО измеряемый диапазон составлял 0-3000 МЕ/мл, отрицательные результаты - <50 МЕ/мл, пограничные - 50-75 МЕ/мл, положительные - >75 МЕ/мл.

Для количественного определения специфических антител к рецептору ТТГ в сыворотке человека использовали иммуноферментный набор Medizym T.R.A. human (Medipan GmbH, Германия). Измерение этих антител важно для дифференциальной диагностики гипертиреоза, диагностики болезни Грейвса, обусловленной наличием аутоантител к рецептору ТТГ. Эти аутоантитела имитируют эффекты ТТГ на тиреоидные клетки и, таким образом повышают

уровень Т4 и Т3 в крови. Методика представляет собой конкурентный ИФА с несколькими последовательными инкубациями. Во время первой инкубации специфические антитела из образцов сыворотки крови и стандартов связываются с иммобилизованным в лунках планшета рецептором. Во время второй инкубации меченные биотином антитела к рецептору ТТГ связываются со свободными эпитопами иммобилизованного рецептора. Чем больше антител присутствует в образце, тем в меньшей степени биотинилированные антитела связываются с иммобилизованными рецепторами ТТГ. Не связавшийся биотиновый конъюгат удаляется промывкой. Связанный биотин специфически реагирует с конъюгатом стрептавидин-пероксидаза. При этом оптическая плотность субстратного раствора при 450 нм обратно пропорциональна количеству связавшихся специфических антител. Концентрацию аутоантител к ТТГ в образце рассчитывают по стандартной кривой. Результаты анализа  $\leq 1$  МЕ/л оценивались как отрицательные, 1-1,5 МЕ/л - пограничные,  $>1,5$  МЕ/л - положительные.

#### Определение аутоантител к гонадотропным и стероидным гормонам

Антитела к гормонам определяли по методике непрямого твердофазного ИФА с использованием полистирольных микропланшетов с повышенной сорбционной емкостью (ООО ХЕМА, Москва), высокоочищенного препарата ФСГ (Sigma Aldrich, США) и конъюгата прогестерона с бычьим сывороточным альбумином (Progesterone 3-(O-carboxymethyl) oxime: BSA, мышинных моноклональных антител к иммуноглобулинам человека классов М и G, меченых пероксидазой хрена (ООО ХЕМА, Москва). В лунки микропланшетов вносили по 50 мкл растворов ФСГ (2,5 мкг/мл), ПГ-БСА (6,8 мкг/мл) в фосфатно-солевом буферном растворе, инкубировали при  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение  $16 \pm 2$  часа. После промывания отмывочным буфером (ООО ХЕМА) планшет обрабатывали блокирующим буфером, содержащим 1% БСА (ООО ХЕМА), в течение 1,5 часов. Исследуемые образцы сыворотки крови, положительные и отрицательные контрольные сыворотки исследовали в

разведении 1:100 в дублях, инкубацию проводили на встряхивателе при  $20\pm 2^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Конъюгаты с пероксидазой хрена к IgM и IgG человека вносили в лунки в рабочих разведениях, инкубировали на встряхивателе при  $20\pm 2^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. После промывания планшетов добавляли субстратный раствор (ТМБ, ООО ХЕМА) инкубировали в течение 10-20 минут при  $20\pm 2^\circ\text{C}$ . Ферментную реакцию останавливали добавлением равного объема стоп-реагента (ООО ХЕМА). Оптическую плотность измеряли на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan, Австрия) при 450 нм. Содержание антител выражали в единицах ОП. Результат анализа оценивали, как положительный, если ОП образца превышала ОП отрицательного контроля в 2 раза или более.

#### **2.2.2.7. Исследование иммунного статуса**

Исследование иммунного статуса проводили в лаборатории клинической иммунологии (заведующий – д.м.н. Л.В. Кречетова). Для анализа параметров иммунограммы производилось взятие крови из периферической вены натощак, как до вакцинации, так и через 90 дней после введения 1-го компонента вакцины. Анализировали следующий субпопуляционный состав лимфоцитов:  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD3}^+\text{CD8}^+$ ,  $\text{CD19}^+$ ,  $\text{CD3}^-\text{CD56}^+\text{CD16}^+$ ,  $\text{CD3}^+\text{CD56}^+\text{CD16}^+$ ,  $\text{CD19}^+\text{CD5}^+$ ,  $\text{CD56}^+$ , а также экспрессию активационных маркеров:  $\text{CD3}^-\text{HLA-DR}^+$ ,  $\text{CD3}^+\text{HLA-DR}^+$ ,  $\text{CD3}^+\text{CD25}^+$ ,  $\text{CD25}^+$ ,  $\text{CD3}^+\text{CD147}^+$ ,  $\text{CD19}^+\text{CD147}^+$ .

Фенотипирование лимфоцитов периферической крови осуществлялось на проточном цитофлуориметре Gallios (Beckman Coulter, США) с использованием моноклональных антител (mAb), меченных FITC или PE, против антигенов  $\text{CD3}(\text{FITC})$ ,  $\text{CD4}(\text{PE})$ ,  $\text{CD5}(\text{PE})$ ,  $\text{CD8}(\text{PE})$ ,  $\text{CD16}^+\text{CD56}(\text{PE})$ ,  $\text{CD19}(\text{FITC})$ ,  $\text{CD56}(\text{PE})$ ,  $\text{CD25}(\text{FITC})$ ,  $\text{HLA-DR}(\text{FITC})$ ,  $\text{CD147}(\text{APC})$  (Becton Dickinson и eBioscience, США). Лимфоцитарный гейт, позволяющий

исключить из анализа другие клетки крови, выявлялся с помощью мАт к CD45, меченных PerCP (Dako, Дания). Для оценки позитивно окрашенных субпопуляций использовались соответствующие FITC или PE-меченные изотипические IgG.

### **2.2.3. Ультразвуковое исследование матки и придатков**

УЗИ матки и придатков выполнялось в отделении функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова» Минздрава России (заведующий - д.м.н., профессор А.И. Гус). На 5-8-й день менструального цикла оценивалась толщина и структурные особенности эндометрия, объем яичников, КАФ.

У пациенток программ ВРТ ультразвуковой мониторинг фолликулогенеза и роста эндометрия проводили на 2-3 день менструального цикла (в день начала овариальной стимуляции), на 6-й день овариальной стимуляции и затем – каждые 2-3 дня до назначения триггера овуляции. В зависимости от динамики фолликулогенеза проводили определение дня назначения триггера овуляции, а при необходимости - корректировку дозировки гонадотропинов. В дальнейшем УЗИ органов малого таза выполняли на 21-й день после переноса эмбрионов (ПЭ) в полость матки при наличии положительного результата  $\beta$ -ХГ с целью определения плодного яйца в полости матки и через 5-6 недель после ПЭ в полость матки с целью визуализации сердцебиения эмбриона.

### **2.2.4. Обследование пациенток в программах ВРТ**

Программы ВРТ осуществлялись в отделении вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова Института репродуктивной медицины (заведующий – д.м.н., профессор Е.А. Калинина).



Овариальную стимуляцию проводили по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ант-ГнРГ) препаратами рекомбинантного ФСГ (рФСГ) и/или человеческого менопаузального гонадотропина (чМГ). Доза гонадотропинов подбиралась индивидуально на основании возраста, анамнеза и параметров овариального резерва. Гонадотропины вводились со 2-3-го дня менструального цикла. Введение ант-ГнРГ осуществлялось по достижении лидирующим фолликулом диаметра 14 мм ежедневно до дня введения триггера овуляции (включительно). Триггер овуляции вводился при достижении лидирующим фолликулом диаметра 19 мм. В качестве триггера овуляции использовался ХГ однократно в дозе 8000 - 10000 МЕ или комбинацию ХГ с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона (а-ГнРГ). Трансвагинальная пункция фолликулов (ТВП) проводилась под ультразвуковым контролем через 36 часов после введения триггера овуляции. Для пункции использовались одноразовые однопросветные пункционные иглы.

Эмбриологический этап программы ВРТ проводился под контролем стереомикроскопа и включал: подсчет числа полученных ооцит-кумулюсных комплексов (ОКК), отмывку ооцитов от фолликулярной жидкости и крови, помещение ОКК в стерильные планшеты с культуральной средой и инкубирование в течение 2-3 часов, денудирование ооцитов, оценку степени зрелости ооцитов (GV-germinal vesicle, ооцит на стадии метафазы первого деления мейоза (M1) или ооцит на стадии второго деления мейоза (M2)), одновременное центрифугирование, флотирование и обработку эякулята партнера, оплодотворение ооцитов M2 методом ЭКО или ИКСИ, и дальнейшее культивирование оплодотворенных ооцитов в средах культивирования СООК (Австралия). Морфологическая оценка эмбрионов проводилась через 120-122 часа (на 5-е сутки) культивирования. Учитывались морфологические характеристики эмбрионов по классификации Гарднера (степень зрелости бластоцист, качество трофэктодермы и внутриклеточной

массы [258].

Для оценки эякулята руководствовались РЗ показателей эякулята согласно руководству ВОЗ [259]. Оценивался объем, цвет, время разжижения и вязкость эякулята, рН, а также концентрация и подвижность сперматозоидов, морфологические изменения сперматозоидов, число лейкоцитов, наличие незрелых клеток сперматогенеза.

Перенос одного или 2-х эмбрионов (ПЭ) в полость матки осуществляли на 5-е сутки культивирования при помощи «мягкого» катетера Wallace (Германия) или Cook (Австралия). Поддержка посттрансферного периода проводилась путем назначения вагинального введения микронизированного прогестерона в дозировке 600 мг в день или перорального приема дидрогестерона в дозировке 30 мг в день.

С целью определения наступления беременности проводилось определение уровня  $\beta$ -ХГ в сыворотке крови через 14 дней после проведения ПЭ в полость матки. Тест на беременность считали положительным, если уровень  $\beta$ -ХГ превышал 20 МЕ/л. Через 21 день после ПЭ при визуализации плодного яйца в полости матки по данным УЗИ регистрировалась клиническая беременность.

#### **2.2.5. Статистическая обработка полученных данных**

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистической программы «Statistica V10» (США). Для оценки качественных данных вычислялись доли (%). Для сравнения несвязанных бинарных данных использовался тест Фишера. Для сравнения связанных бинарных данных в одной группе пациентов до и после вакцинации использовался критерий Мак-Немара. Для анализа количественных данных в группах сравнения определялся вид распределения данных (тест Колмогорова-Смирнова, графический анализ

данных). Так как данные были распределены ненормально, то применялись методы непараметрической статистики: определялись медианы с интерквартильным размахом ( $Me(Q25-Q75)$ ), критерий знаков (Sign тест) для сравнения связанных непараметрических данных в связанных совокупностях. Зависимые данные оценивались с помощью коэффициента корреляции. Наличие корреляционной зависимости между переменными оценивали с применением непараметрического корреляционного критерия Спирмена. Различия между статистическими величинами считались статистически значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Клинико-анамнестические данные пациенток, включенных в исследование

Изначально в исследование были включены 250 женщин, подходящих по критериям включения и подписавших информированное добровольное согласие на вакцинацию и участие в исследовании. 30 женщин не пришли на повторное обследование (точка 2). Таким образом, полное обследование было проведено у 220 (88%) женщин. Клинико-анамнестические данные пациенток, включенных в исследование, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Характеристика пациенток, включенных в исследование

Параметр	n=220	
Возраст, лет*	33 (26 – 39)	
Возраст $\geq 37$ лет**	72 (32,7%)	
Рост, м*	1,67 (1,63-1,70)	
Масса тела, кг*	62 (55-70)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	22,4 (19,9-25,0)	
ИМТ $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> **	56 (25,4%)	
Курение <1/2 пачки в день**	31 (14%)	44 (20%)
Курение 1/2 -1 пачка в день**	13 (6%)	
Алкоголь >1 раза в неделю**	25 (11,4%)	
Группа крови 0(I)**	87 (39,6%)	
Группа крови А(II)**	66 (30%)	
Группа крови В(III)**	48 (21,8%)	
Группа крови АВ(IV)**	19 (8,6%)	
Резус-фактор (+)**	186 (84,5%)	
Длительность менструального цикла, дней*	28 (26-28)	
Число беременностей***	0 (0-5)	
Гравидарность $\geq 1$ **	107 (48,6%)	
Число родов***	0 (0-3)	
Паритет $\geq 1$ **	96 (43,6%)	
Эндометриоз**	22 (10%)	
Миома матки**	19 (8,6%)	
Хронический эндометрит**	13 (5,9%)	
СПКЯ**	6 (2,7%)	
Предраковые заболевания ШМ**	11 (5%)	
Бесплодие**	26 (11,8%)	

Параметр	n=220
Хронические заболевания легких**	9 (4%)
Сердечно-сосудистые заболевания**	15 (6,8%)
Артериальная гипертензия**	3 (1,4%)
Хронические заболевания ЖКТ**	43 (19,5%)
Хронические урологические заболевания**	13 (5,9%)
ЛОР-заболевания**	30 (13,6%)
Эндокринные заболевания**	15 (6,8%)
Аллергические заболевания**	66 (30%)
ТЭО в анамнезе**	3 (1,4%)
Вакцинация от гриппа в текущем году**	56 (25,4%)
Вакцинация от менингококковой инфекции в текущем году**	10 (4,5%)

Примечание: \*Me(Q25-Q75), \*\*абс (%), \*\*\*Me(min-max), СПКЯ – синдром поликистозных яичников, ШМ – шейка матки, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ТЭО – тромбоэмболические осложнения

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил 33 года, при этом 1/3 пациенток были ПРВ ( $\geq 37$  лет).

Средний ИМТ составил 22,4 кг/м<sup>2</sup>, при этом ¼ пациенток имели избыточную массу тела или ожирение ( $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>).

20% пациенток курили, из них 6% интенсивно ( $>1/2$  пачки в день), 11% регулярно употребляли алкоголь.

Представленность групп крови и положительного резус-фактора соответствовали популяционным.

У всех пациенток отмечался сохраненный регулярный менструальный цикл средней продолжительностью 28 дней. Беременности в анамнезе были у ½ (48,6%) женщин, роды - у 43,6% женщин. Гинекологическая заболеваемость была представлена эндометриозом у 10%, миомой матки - у 8,6%, хроническим эндометритом – у 5,9%, СПКЯ – у 2,7%, предраковыми заболеваниями ШМ - у 5%. Бесплодием страдали 11,8% пациенток, в дальнейшем после проведенной вакцинации они обратились за лечением бесплодия с помощью программ ВРТ.

Соматическая заболеваемость была представлена хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, хронический бронхит) – у 4%, сердечно-сосудистыми заболеваниями (различные виды сердечных аритмий) – у 6,8%, артериальной гипертензией – у 1,4%, заболеваниями желудочно-

кишечного тракта (ЖКТ) (хронический гастрит, язва желудка/12-перстной кишки) – у 19,5%, хроническими урологическими заболеваниями (хронический пиелонефрит, хронический цистит) – у 5,9%, ЛОР-заболеваниями (хронический тонзиллит, гайморит, ларингит) – у 13,6%, аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, поллиноз, вазомоторный ринит) – у 30%, эндокринными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит) – у 6,8%, ТЭО в анамнезе – у 1,4% пациенток. 30% в текущем году были вакцинированы от гриппа и менингококковой инфекции.

**Таким образом,** включенные в исследование пациентки соответствовали критериям включения, распространенность вредных привычек была невысокой, распространенность гинекологических заболеваний не превышала 10%, бесплодием страдали 11,8% пациенток, из соматических заболеваний наиболее часто встречались заболевания ЖКТ и аллергические заболевания.

### **3.2. Специфический иммунный ответ на вакцинацию**

Специфические IgG антитела к SARS-CoV-2 были выявлены у 98,6% вакцинированных пациенток. Только у 3-х (1,4%) пациенток их уровень не достиг порогового значения позитивности. У большинства вакцинированных женщин отмечались высокие показатели ИП антител, средний показатель ИП составил 10,1 (5,0-12,1).

### **3.3. Побочные проявления после вакцинации**

Вакцинация в целом переносилась пациентками хорошо, не было отмечено ни одного серьезного ПППИ (поствакцинального осложнения). ПППИ на вакцинацию представлены в таблице 4.

Таблица 4

## ПППИ у пациенток, включенных в исследование

ПППИ	Пациентки (n=220)		p-
	после введения 1-го компонента	после введения 2-го компонента	
Общее число пациенток с ПППИ	78 (35,4%)	85 (38,6%)	<b>0,035</b>
Местные реакции (боль, отёк, краснота)	32 (14,6%)	43 (19,5%)	<b>0,049</b>
Лихорадка (> 38 <sup>0</sup> С)	10 (4,5%)	10 (4,5%)	1,000
Лихорадка (37-38 <sup>0</sup> С)	67 (30,5%)	63 (28,6%)	0,346
Лихорадка всего	77 (35%)	73 (33,2%)	0,158
Системные реакции (головная боль, миалгии)	42 (19,1%)	49 (22,3%)	0,435

Примечание: абс (%), критерий Мак-Немара

Реакция на введение вакцины чаще отмечалась после введения 2-го компонента и была кратковременной (1-2 дня). У 1/3 пациенток отмечалась лихорадка. У 1/5 пациенток отмечались системные реакции в виде недомогания, головной боли или миалгии. У 20% пациенток отмечалась местная реакция в месте введения вакцины в виде боли, отека и красноты, более часто - после введения 2-го компонента.

**Таким образом,** ПППИ на введение вакцины наблюдались у 1/2 пациенток, были легкой степени выраженности и кратковременными.

#### **3.4. Овариальный резерв и менструальный цикл до и после вакцинации**

Овариальный резерв и менструальный цикл пациенток был проанализирован дважды - до вакцинации и через 90-100 дней после введения 1-го компонента вакцины (Таблица 5, Рисунок 1). Величина КАФ была преобразована в категориальную величину, где 3 – КАФ >15 в обоих яичниках (избыточный овариальный резерв), 2 – КАФ=5-15 в обоих яичниках (нормальный овариальный резерв), КАФ <5 в обоих яичниках (сниженный овариальный резерв). Также овариальный резерв был проанализирован

отдельно у пациенток позднего ( $\geq 37$  лет) и раннего ( $< 37$  лет) репродуктивного возраста (Таблица 6, 7).

Таблица 5

Параметры овариального резерва и менструальной функции пациенток до и после вакцинации

Параметр	До вакцинации	После вакцинации	p-	
ФСГ, МЕ/л*	6,22 (4,07-7,63)	6,30 (4,99-8,12)	0,105	
Число женщин с ФСГ $>10$ МЕ/л**	18 (8,2%)	20 (9,1%)	0,850	
	ДаДа 5 (2,3%)	НетДа 15 (6,8%)		
	ДаНет 13 (5,9%)	НетНет 187 (85%)		
АМГ, нг/мл*	2,80 (1,23-4,58)	2,81 (1,18-4,21)	0,763	
Число женщин с АМГ $<1,2$ нг/мл**	7 (3,2%)	3 (1,4%)	0,220	
	ДаДа 2 (0,9%)	НетДа 1 (0,4%)		
	ДаНет 5 (2,3%)	НетНет 212 (96,4%)		
Е2, пмоль/л*	275,4 (140,2-586,6)	234,3 (147,3-435,1)	0,202	
ТТГ, МЕ/л*	2,20 (1,50-3,25)	2,15 (1,52-3,20)	0,398	
КАФ***	$>15$	161 (73,2%)	0,592	
	5-15	37 (16,8%)		34 (15,4%)
	$<5$	22 (10%)		23 (10,5%)
Длительность менструального цикла, дней*	28 (26-28)	28 (26-28)	1,00	
Продолжительность менструации, дней*	5 (4-6)	5 (4-6)	1,00	

Примечание: \*Ме(Q25-Q75), Sign тест, \*\* абс (%), критерий Мак-Немара, \*\*\* абс (%), Sign тест, ДаДа – уровень гормонов вне РЗ был до и есть после вакцинации, ДаНет – уровень гормонов вне РЗ был до вакцинации и отсутствует после вакцинации, НетДа - уровень гормонов вне РЗ отсутствовал до вакцинации и появился после вакцинации, НетНет - уровень гормонов вне РЗ отсутствовал до и после вакцинации

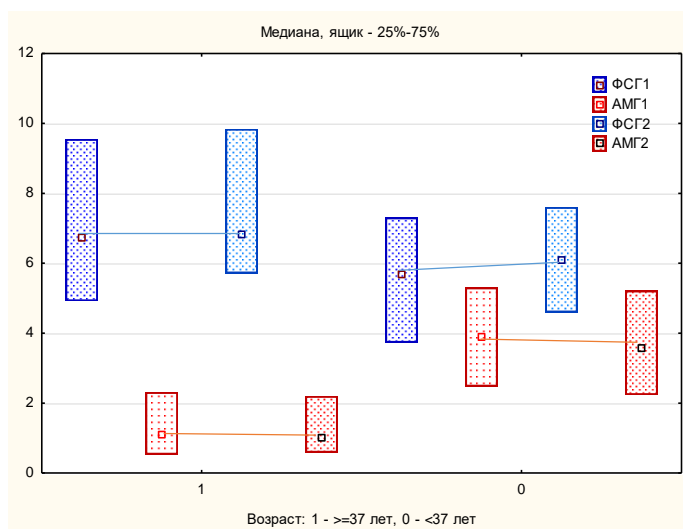


Рисунок 1. Гормональный профиль пациенток до и после вакцинации.



Таблица 6

Параметры овариального резерва и менструальной функции пациенток ПРВ  
до и после вакцинации (n=72)

Параметр		До вакцинации	После вакцинации	p-
ФСГ, МЕ/л*		6,72 (4,92-9,55)	6,84 (5,72-9,84)	0,297
Число женщин с ФСГ>10 МЕ/л**		11 (15,3%)	13 (18%)	0,802
	<i>ДаДа</i> 4 (5,5%)	<i>НетДа</i> 9 (12,5%)		
	<i>ДаНет</i> 7 (9,7%)	<i>НетНет</i> 52 (72,3%)		
АМГ, нг/мл*		1,08 (0,53-2,31)	1,01 (0,59-2,20)	0,794
Число женщин с АМГ <1,2 нг/мл**		7 (9,7%)	3 (4,2%)	0,220
	<i>ДаДа</i> 2 (2,8%)	<i>НетДа</i> 1 (1,4%)		
	<i>ДаНет</i> 5 (6,9%)	<i>НетНет</i> 64 (88,9%)		
Е2, пмоль/л*		311,7 (195,2-655,5)	312,0 (194,2-478,3)	0,068
ТТГ, МЕ/л*		2,20 (1,52-3,00)	2,10 (1,63-3,30)	0,693
КАФ***	>15	28 (38,9%)	28 (38,9%)	1,00
	5-15	25 (34,7%)	25 (34,7%)	
	<5	19 (26,4%)	19 (26,4%)	
Длительность менструального цикла, дней*		27 (26-28)	27 (26-28)	1,00
Продолжительность менструации, дней*		4 (4-6)	4 (4-6)	1,00

Примечание: \*Ме(Q25-Q75), Sign тест, \*\* абс (%), критерий Мак-Немара, \*\*\* абс (%), Sign тест, ДаДа – уровень гормонов вне РЗ был до и есть после вакцинации, ДаНет – уровень гормонов вне РЗ был до вакцинации и отсутствует после вакцинации, НетДа - уровень гормонов вне РЗ отсутствовал до вакцинации и появился после вакцинации, НетНет - уровень гормонов вне РЗ отсутствовал до и после вакцинации

Таблица 7

Параметры овариального резерва и менструальной функции пациенток РРВ  
до и после вакцинации (n=148)

Параметр		До вакцинации	После вакцинации	p-
ФСГ, МЕ/л*		5,67 (3,73-7,30)	6,10 (4,60-7,60)	0,110
Число женщин с ФСГ>10 МЕ/л**		7 (4,7%)	7 (4,7%)	0,772
	<i>ДаДа</i> 1 (0,7%)	<i>НетДа</i> 6 (4%)		
	<i>ДаНет</i> 6 (4%)	<i>НетНет</i> 135 (91,3%)		
АМГ, нг/мл*		3,89 (2,48-5,30)	3,60 (2,24-5,21)	0,519
Е2, пмоль/л*		241,5 (112,1-508,7)	218,0 (137,4-361,7)	0,854
ТТГ, МЕ/л*		2,20 (1,50-3,40)	2,20 (1,50-3,15)	0,508
КАФ***	>15	133 (89,9%)	135 (91,2%)	0,592
	5-15	12 (8,1%)	9 (6,1%)	
	<5	3 (2,0%)	4 (2,7%)	
Длительность менструального цикла, дней*		28 (26-28)	28 (26-28)	1,00
Продолжительность менструации, дней*		5 (5-6)	5 (5-6)	1,00

Примечание: \*Ме(Q25-Q75), Sign тест, \*\* абс (%), критерий Мак-Немара, \*\*\* абс (%), Sign тест, ДаДа – уровень гормонов вне РЗ был до и есть после вакцинации, ДаНет – уровень гормонов вне РЗ был до вакцинации и отсутствует после вакцинации, НетДа - уровень гормонов вне РЗ отсутствовал до вакцинации и появился после вакцинации, НетНет - уровень гормонов вне РЗ отсутствовал до и после вакцинации

У наблюдаемых женщин после вакцинации не отмечалось значимых изменений гормональных параметров, КАФ, длительности менструального цикла и продолжительности менструального кровотечения. Средние значения с интерквартильным размахом всех исследуемых гормонов были в пределах РЗ, а число пациенток с повышением уровня ФСГ выше РЗ и снижением уровня АМГ ниже РЗ не отличалось до и после вакцинации как в общей группе, так и в подгруппах ПРВ и РРВ. Снижение уровня АМГ ниже РЗ отмечалось только у пациенток ПРВ в большей степени до, чем после вакцинации.

При более детальном анализе изменений параметров овариального резерва было выявлено, что после вакцинации уменьшение КАФ было отмечено только у одной (0,4%) пациентки.

Увеличение уровня ФСГ более чем на 30% (негативный тренд) отмечался у 52 (23,6%) женщин, из них у 21 (9,5%) женщины ПРВ и у 31 (14,1%) женщины РРВ. Снижение уровня ФСГ более чем на 30% (позитивный тренд) отмечалось у 38 (17,3%) женщин, из них у 12 (5,4%) женщин ПРВ и у 26 (11,9%) женщин РРВ. Снижение уровня АМГ более чем на 30% (негативный тренд) отмечалось у 27 (12,3%) женщин, из них у 15 (6,8%) женщин ПРВ и у 12 (5,5%) женщин РРВ. Повышение уровня АМГ более чем на 30% (позитивный тренд) отмечалось у 35 (15,9%) женщин, из них у 20 (9,1%) женщин ПРВ и у 15 (6,8%) женщин РРВ.

У 30 (13,6%) пациенток отмечалось одновременное повышение уровня ФСГ и снижение уровня АМГ (негативный тренд), но только у 6 (2,7%) - одновременное повышение уровня ФСГ и снижение уровня АМГ больше чем на 30%. Все 6 пациенток находились в ПРВ. У 28 (12,7%) пациенток отмечалось одновременное снижение уровня ФСГ и повышение уровня АМГ (позитивный тренд), у 9 (4,1%) из них - одновременное снижение уровня ФСГ и повышение уровня АМГ больше чем на 30%. Из этих 9 пациенток 6 (2,7%) женщин были ПРВ (Рисунок 2).

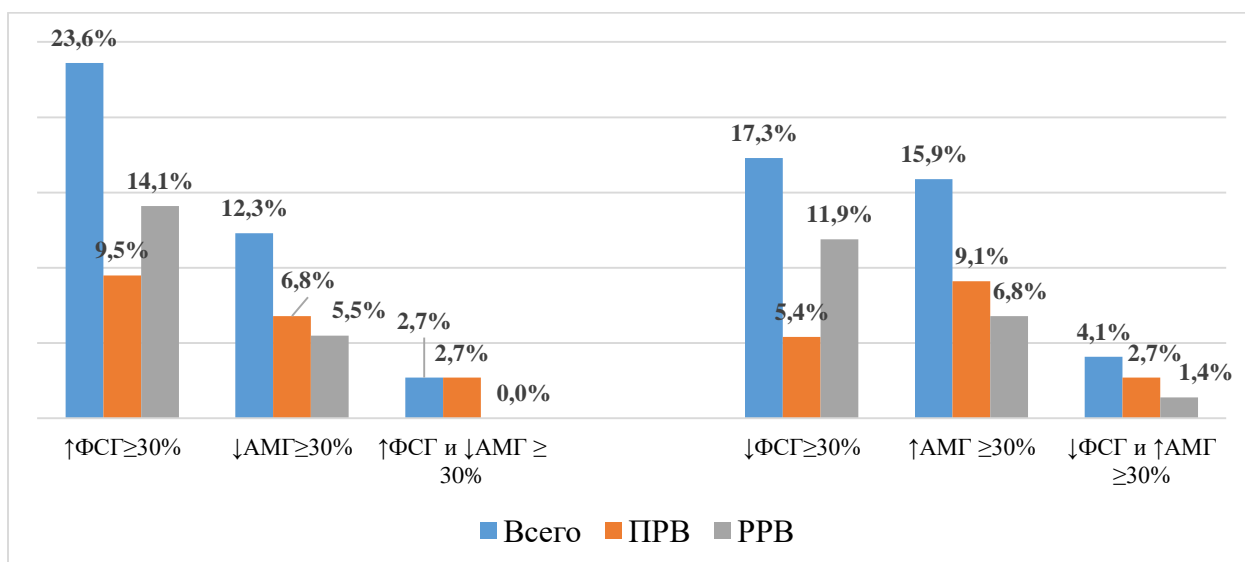


Рисунок 2. Изменение уровня ФСГ и АМГ у пациенток после вакцинации по сравнению с уровнем до вакцинации.

**Таким образом,** вакцинация не оказывала негативного эффекта на овариальный резерв пациенток. В группе вакцинированных отмечалась незначительная доля женщин как с ухудшением гормональных параметров, отражающих овариальный резерв, так и с их улучшением, примерно в равных долях. У 2,7% пациенток ПРВ (6 человек) отмечалось одновременное негативное изменение ФСГ и АМГ более чем на 30%, при этом у такой же доли женщин ПРВ отмечалось одновременное позитивное изменение ФСГ и АМГ более чем на 30%. Средний возраст этих женщин составил 44 года, что соответствует периоду менопаузального перехода и variability гормональной функции яичников и гипофиза. Также в исследовании не было зарегистрировано ни одного случая нарушения менструального цикла у женщин после вакцинации.

### 3.5. Уровень антифосфолипидных антител до и после вакцинации

Исследование уровня АФА в группе, состоящей из 120 женщин, выявило следующий тренд: снижение среднего уровня критериальных антител и повышение среднего уровня некритериальных антител класса G (Таблица 8).

Всего женщин с изначально повышенным выше РЗ уровнем тех или иных АФА в исследовании было 30 (25%) человек: 25 (20,8%) женщин с повышением одного вида АФА и 5 (4,2%) женщин с повышением 2-х видов АФА. Чаще всего отмечалось повышение анти-ФЭ IgM (у 15 (12,5%) женщин). После вакцинации уровень выше РЗ тех или иных АФА отмечался у 28 (23,3%) женщин: у 18 (15%) женщин – повышение одного вида АФА, у 8 (6,7%) женщин – 2-х видов АФА, у 1-й – 3-х видов и у 1-й - 4-х видов АФА. Также наиболее часто отмечалось повышение анти-ФЭ IgM (у 20 (16,7%) женщин). У 7 (5,8%) женщин повышенный уровень АФА был впервые диагностирован после вакцинации, у 9 (7,5%) женщин изначально повышенный уровень АФА нормализовался после вакцинации.

Без учета анти-ФЭ всего женщин с изначально выше РЗ уровнем тех или иных АФА в исследовании было 17 (14,2%): 14 (11,7%) женщин с повышением одного вида АФА и 3 (2,5%) женщины с повышением 2-х видов АФА. После вакцинации уровень выше РЗ тех или иных АФА отмечался у 13 (10,8%) женщин: у 9 (7,5%) женщин – повышение одного вида АФА, у 3 (2,5%) женщин - 2-х видов АФА, у 1 (0,8%) – 3-х видов АФА. Две женщины, у которых после вакцинации была выявлена персистенция АФА, имели в анамнезе указание на аутоиммунный тиреоидит и отягощенный аллергический анамнез. При этом у обеих пациенток параметры овариального резерва были в норме и не наблюдалось его снижения после вакцинации (Таблицы 9-11, Рисунок 3).

Таблица 8

Уровень антифосфолипидных антител у пациенток до и после вакцинации

Параметр	Референсные значения	До вакцинации	После вакцинации	р-
анти-КЛ IgM, Ед/мл	<7 Ед/мл	2,2 (1,4-3,5)	2,3 (1,7-3,1)	0,575
анти-КЛ IgG, Ед/мл	<10 Ед/мл	2,9 (2,0-4,1)	2,4 (1,8-3,3)	<b>&lt;0,001</b>
анти-β2-ГП-1 IgM, Ед/мл	<8 Ед/мл	2,6 (1,7-3,5)	2,3 (1,7-3,2)	<b>0,022</b>
анти-β2-ГП-1 IgG, Ед/мл	<8 Ед/мл	1,8 (1,3-2,9)	1,7 (1,3-2,3)	<b>0,003</b>
анти-АнV IgM, Ед/мл	<8 Ед/мл	2,9 (2,2-4,1)	3,4 (2,6-4,4)	<b>&lt;0,001</b>
анти-АнV IgG, Ед/мл	<8 Ед/мл	2,3 (1,7-3,0)	4,0 (2,2-4,8)	<b>&lt;0,001</b>
анти-ФС IgM, Ед/мл	<10 Ед/мл	2,5 (1,8-3,4)	2,5 (1,9-3,2)	0,630
анти-ФС IgG, Ед/мл	<10 Ед/мл	2,6 (2,0-3,4)	3,5 (2,8-4,6)	<b>&lt;0,001</b>
анти-ФЭ IgM, Ед/мл	<18 Ед/мл	5,2 (2,6-10,4)	6,1 (3,4-13,4)	<b>&lt;0,001</b>
анти-ФЭ IgG, Ед/мл	<18 Ед/мл	1,0 (1,0-1,3)	1,5 (1,2-2,1)	<b>&lt;0,001</b>
анти-ФС/ПТИgM, Ед/мл	<18 Ед/мл	1,9 (1,3-2,8)	1,9 (1,3-3,2)	0,949
анти-ФС/ПТ IgG, Ед/мл	<18 Ед/мл	2,3 (1,7-3,3)	2,8 (1,9-3,7)	<b>0,002</b>

Примечание: Me(Q25-Q75), Sign тест

Таблица 9

Число пациенток с уровнем АФА выше референсных значений до и после вакцинации

Параметр	Референсные значения	До вакцинации	После вакцинации	р-
анти-КЛ IgM, Ед/мл	<7 Ед/мл	4 (3,3%)	4 (3,3%)	0,683
анти-КЛ IgG, Ед/мл	<10 Ед/мл	4 (3,3%)	1 (0,8%)	0,248
анти-β2-ГП-1 IgM, Ед/мл	<8 Ед/мл	0	1 (0,8%)	-
анти-β2-ГП-1 IgG, Ед/мл	<8 Ед/мл	4 (3,3%)	2 (1,7%)	0,479
анти-АнV IgM, Ед/мл	<8 Ед/мл	3 (2,5)	5 (4,2%)	0,723
анти-АнV IgG, Ед/мл	<8 Ед/мл	3 (2,5)	3 (2,5)	0,617
анти-ФС IgM, Ед/мл	<10 Ед/мл	1 (0,8%)	1 (0,8%)	1,00
анти-ФС IgG, Ед/мл	<10 Ед/мл	0	1 (0,8%)	-
анти-ФЭ IgM, Ед/мл	<18 Ед/мл	15 (12,5%)	20 (16,7%)	<b>0,043</b>
		<i>ДаДа</i> 15 (12,5%)	<i>НетДа</i> 5 (4,2%)	
		<i>ДаНет</i> 0	<i>НетНет</i> 100(83,3%)	
анти-ФЭ IgG, Ед/мл	<18 Ед/мл	0	2 (1,7%)	-
анти-ФС/ПТИgM, Ед/мл	<18 Ед/мл	1 (0,8%)	0	-
анти-ФС/ПТ IgG, Ед/мл	<18 Ед/мл	0	1 (0,8%)	-
Наличие хотя бы одного АФА выше РЗ		30 (25%)	28 (23,3%)	0,802
		<i>ДаДа</i> 21 (17,5%)	<i>НетДа</i> 7 (5,8%)	
		<i>ДаНет</i> 9 (7,5%)	<i>НетНет</i> 83(69,2%)	
Наличие хотя бы одного АФА выше РЗ без анти-ФЭ		17 (14,2)	13 (10,8%)	0,453
		<i>ДаДа</i> 7 (5,9%)	<i>НетДа</i> 6 (5%)	
		<i>ДаНет</i> 10(8,3%)	<i>НетНет</i> 97 (80,8%)	

Примечание: р- критерий Мак-Немара, РЗ – референсные значения, ДаДа – уровень АФА выше РЗ был до и есть после вакцинации, ДаНет – уровень АФА выше РЗ был до вакцинации и отсутствует после вакцинации, НетДа - уровень АФА выше РЗ отсутствовал до вакцинации и появился после вакцинации, НетНет - уровень АФА выше РЗ отсутствовал до и после вакцинации

Таблица 10

## Динамика АФА у пациенток до и после вакцинации

До вакцинации	После вакцинации				
	Уровень всех АФА в пределах РЗ	1 вид АФА выше РЗ	2 вида АФА выше РЗ	3 вида АФА выше РЗ	4 вида АФА выше РЗ
Уровень всех АФА в пределах РЗ	83 (69,2%)	6 (5%)	0	1 (0,8%)	0
1 вид АФА выше РЗ	9 (7,5%)	8 (6,7%)	8 (6,7%)	0	0
2 вида АФА выше РЗ	0	4 (3,3%)	0	0	1 (0,8%)
3 вида АФА выше РЗ	0	0	0	0	0
4 вида АФА выше РЗ	0	0	0	0	0

Примечание: РЗ – референсные значения

Таблица 11

## Динамика АФА (без учета анти-ФЭ) у пациенток до и после вакцинации

До вакцинации	После вакцинации			
	Уровень всех АФА в пределах РЗ	1 вид АФА выше РЗ	2 вида АФА выше РЗ	3 вида АФА выше РЗ
Уровень всех АФА в пределах РЗ	97 (80,8%)	4 (3,4%)	2 (1,7%)	0
1 вид АФА выше РЗ	10 (8,3%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)	0
2 вида АФА выше РЗ	0	2 (1,7%)	0	1 (0,8%)
3 вида АФА выше РЗ	0	0	0	0

Примечание: РЗ – референсные значения

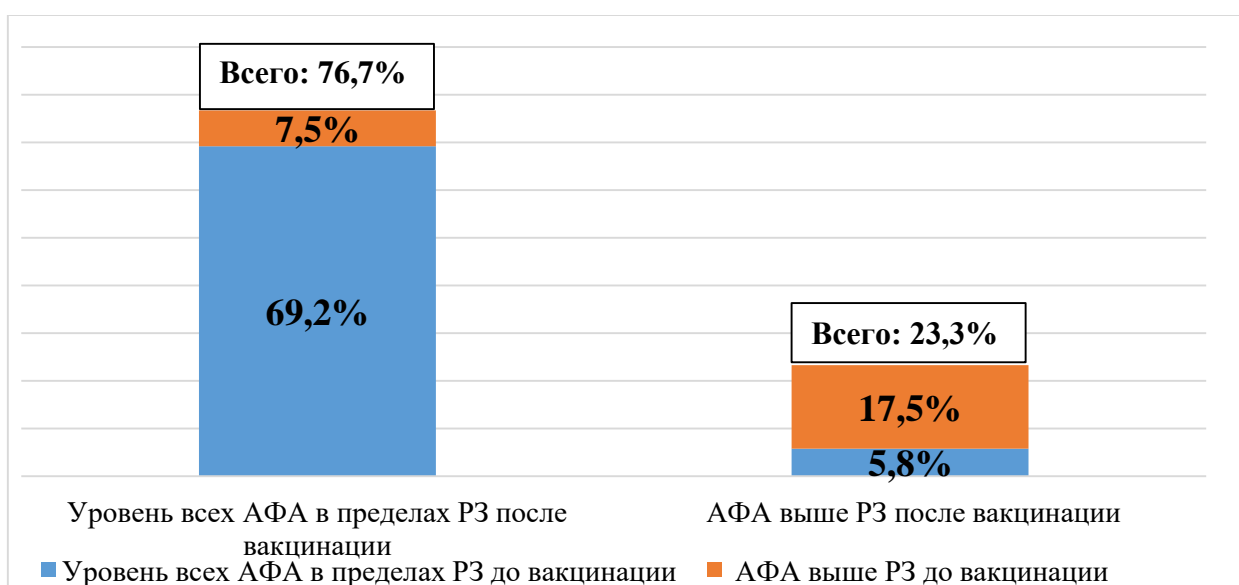


Рисунок 3. Динамика АФА у пациенток до и после вакцинации.

Для оценки связи динамики АФА и гормонов у женщин были заданы дельты ( $\Delta$ ) данных параметров. Причем положительное значение  $\Delta$  всегда свидетельствовало о негативном тренде, например,  $\Delta\text{АМГ}=\text{АМГ1}-\text{АМГ2}$ ,  $\Delta\text{ФСГ}=\text{ФСГ2}-\text{ФСГ1}$  (Рисунок 4). Слабая отрицательная корреляционная связь отмечалась лишь между повышением уровня АМГ на фоне повышения уровня анти-ФС/ПТ IgM, что не имеет клинического смысла.

Color map of correlations (жен_с АТ120 in Антигена195) N=120 (Casewise deletion of missing data)													
r>=	-1	-0.80	-0.60	-0.40	-0.20	0	0.20	0.40	0.60	0.80	1		
Variable	анти-b2-ГП1 IgM дельта	анти-b2-ГП1 IgG дельта	анти-КП IgM дельта	анти-КП IgG дельта	анти-ФС IgM дельта	анти-ФС IgG дельта	анти-АнV IgM дельта	анти-АнV IgG дельта	анти-ФЭ IgM дельта	анти-ФЭ IgG дельта	анти-ФС/ПТ IgM дельта	анти-ФС/ПТ IgG дельта	
Дельта ФСГ	-0.016582	-0.010109	-0.009330	-0.008576	-0.075839	0.006223	-0.051293	-0.071904	-0.033526	-0.139252	-0.074542	-0.150247	
Дельта АМГ	0.033613	0.070333	-0.114131	-0.010645	-0.061274	-0.174116	-0.056891	0.003583	-0.060036	-0.008955	-0.196508	0.034876	

Color map of p-values for correlations (жен_с АТ120 in Антигена195) Marked correlations are significant at p < .05000 N=120 (Casewise deletion of missing data)													
p<=	0.001	0.010	0.025	0.050	0.100	0.150	0.200	0.350	0.500	1			
Variable	анти-b2-ГП1 IgM дельта	анти-b2-ГП1 IgG дельта	анти-КП IgM дельта	анти-КП IgG дельта	анти-ФС IgM дельта	анти-ФС IgG дельта	анти-АнV IgM дельта	анти-АнV IgG дельта	анти-ФЭ IgM дельта	анти-ФЭ IgG дельта	анти-ФС/ПТ IgM дельта	анти-ФС/ПТ IgG дельта	
Дельта ФСГ	0.857	0.913	0.919	0.926	0.410	0.946	0.578	0.435	0.716	0.129	0.418	0.101	
Дельта АМГ	0.716	0.445	0.215	0.908	0.506	0.057	0.537	0.969	0.515	0.923	0.031	0.705	

Рисунок 4. Корреляционные связи  $\Delta\text{ФСГ}$  и  $\Delta\text{АМГ}$  с  $\Delta\text{АФА}$ .

У 7 (5,8%) пациенток, у которых отмечалось повышение АФА выше РЗ после вакцинации, уровень АФА был исследован повторно через 6 месяцев после введения 1-го компонента вакцины. При данном исследовании у всех 7-ми пациенток уровень АФА был в пределах РЗ.

**Таким образом,** наблюдалось повышение среднего уровня некритериальных АФА, роль которых в развитии АФС до конца не доказана. При этом средние значения и интерквартильные интервалы АФА находились в пределах РЗ. Значимого увеличения числа женщин с уровнем АФА выше РЗ после вакцинации выявлено не было, за исключением анти-ФЭ IgM. У пациенток с подъемом уровня АФА после вакцинации выше РЗ через 6 месяцев после введения 1-го компонента вакцины их уровень был в пределах РЗ. Корреляционная связь между динамикой уровня гормонов, отражающих овариальный резерв яичников, и динамикой уровня АФА не прослеживалась.

### 3.6. Уровень других аутоиммунных антител до и после вакцинации

Кроме АФА в исследовании был проведен анализ динамики уровня других аутоантител до и после вакцинации, которая представлена в таблице 12. После вакцинации отмечалось значимое снижение среднего уровня анти-ФСГ IgM, анти-pТТГ IgG, АНА IgG, анти-Ro/SS-A IgG, анти-RNP-70 IgG, и увеличение среднего уровня анти-ТБ IgG, анти-ОВ IgG, анти-ПГ IgG, анти-La/SS-B IgG и анти-дсДНК IgG.

Таблица 12

Уровень аутоантител у пациенток до и после вакцинации

Параметр	Референсные значения	До вакцинации	После вакцинации	p-
анти-ZP IgG	<250 нг/мл	156,0 (126,5-183,5)	157,0 (133,7-218,2)	0,114
анти-ТБ IgG	<150 нг/мл	101,7 (84,0-117,0)	127,2 (106,0-137,2)	<b>&lt;0,001</b>
анти-ОВ IgG	<10 Ед/мл	4,0 (3,3-5,1)	4,8 (4,0-5,7)	<b>&lt;0,001</b>
анти-ПГ IgM	<0,4 ед. ОП	0,28 (0,22-0,40)	0,29 (0,23-0,35)	0,302
анти-ПГ IgG	<0,4 ед. ОП	0,28 (0,21-0,37)	0,33 (0,25-0,44)	<b>0,002</b>
анти-ФСГ IgM, ед. ОП	<0,4 ед. ОП	0,29 (0,22-0,38)	0,25 (0,19-0,30)	<b>&lt;0,001</b>
анти-ФСГ IgG, ед. ОП	<0,4 ед. ОП	0,27 (0,20-0,34)	0,29 (0,23-0,35)	0,575
анти-ТПО IgG, МЕ/мл	<50 МЕ/мл	12,2 (8,7-18,7)	12,4 (9,5-18,9)	1,00
анти-pТТГ IgG, МЕ/л	≤1 МЕ/л	0,5 (0,3-0,6)	0,3 (0,2-0,5)	<b>&lt;0,001</b>
анти-ТГ IgG, МЕ/мл	<100 МЕ/мл	19,4 (15,0-28,5)	20,7 (14,8-31,5)	0,227
АНА IgG, ИП	<1 ИП	0,5 (0,4-0,7)	0,45 (0,4-0,65)	<b>&lt;0,001</b>
анти Ro/SS-A IgG, МЕ/мл	<15 МЕ/мл	3,3 (2,6-5,3)	3,0 (2,6-4,3)	<b>0,032</b>
анти-La/SS-B IgG, МЕ/мл	<15 МЕ/мл	3,2 (2,1-4,8)	3,3 (2,3-5,1)	<b>0,038</b>
анти-дсДНК IgG, МЕ/мл	<20 МЕ/мл	11,8 (9,3-14,7)	15,3 (12,8-18,1)	<b>&lt;0,001</b>
анти-RNP-70 IgG, Ед/мл	<25 Ед/мл	4,1 (2,8-5,6)	2,3 (1,7-3,1)	<b>&lt;0,001</b>

Примечание: Me(Q25-Q75), Sign тест

Данные тренды не являются показательными, так как у большинства женщин уровень аутоантител находился в пределах РЗ, несмотря на их колебания как в сторону повышения, так и в сторону снижения. Более показательным является оценка числа пациенток с уровнем аутоантител выше



РЗ (Таблица 13, Рисунок 5). Если учитывать наличие хотя бы одного вида аутоантител с уровнем выше РЗ, то до вакцинации число таких женщин составило 70,8%, после вакцинации – 75%. Если учитывать наличие повышения не менее 2-х видов аутоантител, то доля таких женщин до вакцинации составила 38,3%, после вакцинации – 45,8%. При этом доли женщин до и после вакцинации значительно не различались ( $p=0,47$ ;  $p=0,24$ ). Также следует отметить, что после вакцинации у части женщин произошло снижение уровня анти-ПП IgM и одновременно повышение уровня анти-ПП IgG по отношению к РЗ, что говорит о сероконверсии антител к прогестерону IgM в IgG после вакцинации. Аналогичная картина наблюдалась для анти-ФСГ. Единственным видом аутоантител, которые были незначительно выше РЗ у большей части женщин после вакцинации по сравнению с периодом до вакцинации, были анти-дсДНК IgG.

Таблица 13

Число пациенток с уровнем аутоантител выше референсных значений  
до и после вакцинации

Параметр	Референсные значения	До вакцинации	После вакцинации	p-
анти-ZP IgG, нг/мл	<250 нг/мл	17 (14,2%)	19 (15,8%)	0,844
анти-ТБ IgG, нг/мл	<150 нг/мл	7 (5,8%)	13 (10,8%)	0,211
анти-ОВ IgG, Ед/мл	<10 Ед/мл	1 (0,8%)	2 (1,6%)	1,00
анти-ПП IgM, ед. ОП	<0,4 ед. ОП	32 (26,7%)	19 (15,8%)	<b>0,012</b>
анти-ПП IgG ед. ОП	<0,4 ед. ОП	21 (17,5%)	41 (34,2%)	<b>&lt;0,001</b>
анти-ФСГ IgM, ед. ОП	<0,4 ед. ОП	23 (19,2%)	11 (9,2%)	<b>0,006</b>
анти-ФСГ IgG, ед. ОП	<0,4 ед. ОП	14 (11,7%)	21 (17,5%)	0,190
анти-ТПО IgG, МЕ/мл	<50 МЕ/мл	12 (10%)	13 (10,8%)	1,00
анти-рТТГ IgG, МЕ/л	$\leq 1$ МЕ/л	2 (1,6%)	1 (0,8%)	1,00
анти-ТГ IgG, МЕ/мл	<100 МЕ/мл	6 (5%)	7 (5,8%)	1,00
АНА IgG, ИП	<1 ИП	11 (9,2%)	12 (10%)	1,00
анти-Ro/SS-A IgG, МЕ/мл	<15 МЕ/мл	4 (3,3%)	7 (5,8%)	0,248
анти-La/SS-B IgG, МЕ/мл	<15 МЕ/мл	1 (0,8%)	1 (0,8%)	-
анти-дсДНК IgG, МЕ/мл	<20 МЕ/мл	<b>4 (3,3%)</b>	<b>18 (15%)</b>	<b>0,003</b>
		<i>ДаДа</i> 1 (0,8%)	<b>НетДа</b> 17 (14,2%)	
		<b>ДаНет</b> 3 (2,5%)	<i>НетНет</i> 99(82,5%)	

Параметр	Референсные значения	До вакцинации	После вакцинации	p-
анти-RNP-70 IgG, Ед/мл	<25 Ед/мл	4 (3,3%)	0	-
Наличие хотя бы одного вида аутоАТ (кроме анти-ZP, анти-ТБ, анти-ОВ и анти-ПГ) выше P3		58 (48,3%)	60 (50%)	0,867
		<i>ДаДа</i> 41 (34,2%)	<i>НетДа</i> 19 (15,8%)	
		<i>ДаНет</i> 17 (14,2%)	<i>НетНет</i> 43 (35,8%)	
Наличие аутоАТ (кроме анти-ZP, анти-ТБ, анти-ОВ и анти-ПГ) выше P3 >1		16 (13,3%)	21 (17,5%)	0,358
		<i>ДаДа</i> 9 (7,5%)	<i>НетДа</i> 12 (10%)	
		<i>ДаНет</i> 7 (5,8%)	<i>НетНет</i> 92 (76,7%)	
Наличие хотя бы одного вида аутоАТ к ядерным антигенам (АНА, анти-дсДНК, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-B, анти-RNP-70)		20 (16,7%)	30 (25%)	0,077
		<i>ДаДа</i> 12 (10%)	<i>НетДа</i> 18 (15%)	
		<i>ДаНет</i> 8 (6,7%)	<i>НетНет</i> 82(68,3%)	
Наличие аутоАТ к ядерным антигенам (АНА, анти-дсДНК, анти-SS-A, анти-SS-B, анти-RNP-70) >1		3 (2,5%)	7 (5,8%)	0,133
		<i>ДаДа</i> 3 (2,5%)	<i>НетДа</i> 4 (3,3%)	
		<i>ДаНет</i> 0 (0%)	<i>НетНет</i> 113 (94,2%)	
Наличие хотя бы одного вида органоспецифичных и антигормональных аутоАТ (анти-ZP, анти-ТБ, анти-ОВ, анти-ПГ, анти-ФСГ)		72 (60%)	77 (64,2%)	0,457
		<i>ДаДа</i> 60 (50%)	<i>НетДа</i> 17 (14,2%)	
		<i>ДаНет</i> 12 (10%)	<i>НетНет</i> 31(25,8%)	
Наличие органоспецифичных и антигормональных аутоАТ (анти-ZP, анти-ТБ, анти-ОВ, анти-ПГ, анти-ФСГ) >1		32 (26,7%)	33 (27,5%)	0,855
		<i>ДаДа</i> 19 (15,8%)	<i>НетДа</i> 14 (11,7%)	
		<i>ДаНет</i> 13 (10,8%)	<i>НетНет</i> 74 (61,7%)	
Наличие хотя бы одного вида аутоАТ выше P3		85 (70,8%)	90 (75%)	0,423
		<i>ДаДа</i> 75 (62,5%)	<i>НетДа</i> 15 (12,5%)	
		<i>ДаНет</i> 10 (8,3%)	<i>НетНет</i> 20(16,7%)	
Наличие аутоАТ выше P3 >1		46 (38,3%)	55 (45,8%)	0,176
		<i>ДаДа</i> 33 (27,5%)	<i>НетДа</i> 22 (18,3%)	
		<i>ДаНет</i> 13 (10,8%)	<i>НетНет</i> 52(43,4%)	

Примечание: p- критерий Мак-Немара, P3 – референсные значения, ДаДа – уровень аутоантител выше P3 был до и есть после вакцинации, ДаНет – уровень аутоантител выше P3 был до вакцинации и отсутствует после вакцинации, НетДа - уровень аутоантител выше P3 отсутствовал до вакцинации и появился после вакцинации, НетНет - уровень аутоантител выше P3 отсутствовал до и после вакцинации

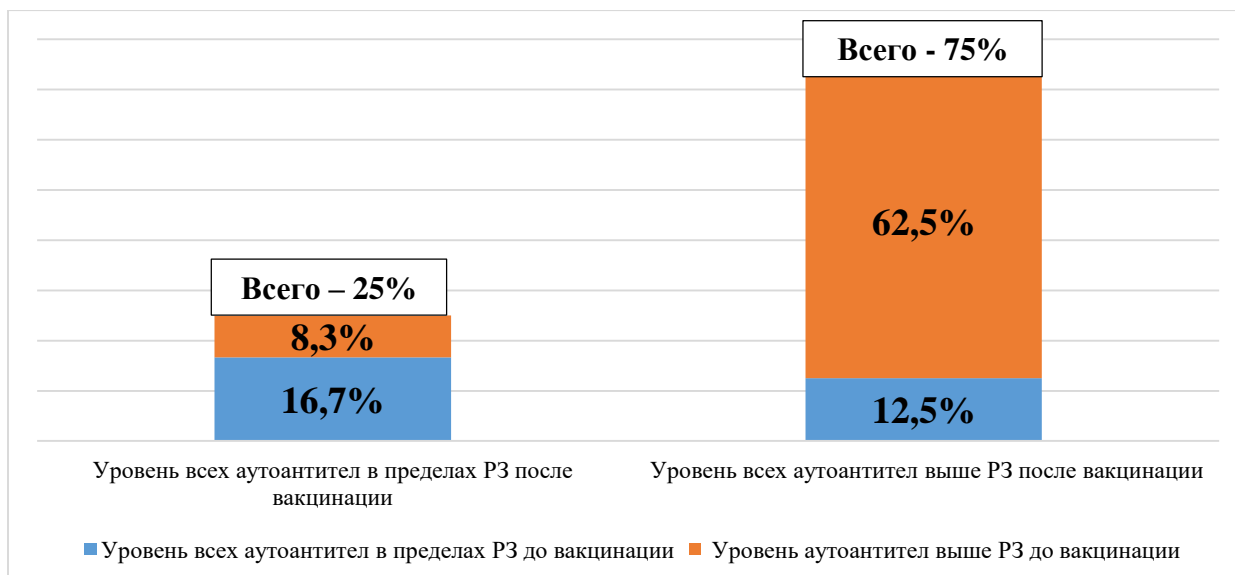


Рисунок 5. Динамика уровня аутоантител у пациенток до и после вакцинации.

Для оценки корреляционной связи между динамикой аутоантител и гормонов были заданы дельты ( $\Delta$ ) данных параметров. Положительное значение  $\Delta$  всегда свидетельствовало о негативном тренде, например,  $\Delta\text{AMГ} = \text{AMГ1} - \text{AMГ2}$ ,  $\Delta\text{ФСГ} = \text{ФСГ2} - \text{ФСГ1}$  (Рисунок 6). Не было выявлено значимых корреляционных связей между изменением уровней гормонов и аутоантител.

Color map of correlations (жен_с_АТ120 in Антигена195) N=120 (Casewise deletion of missing data)												
Variable	антиZR_дельта	анти_TB_дельта	антиOОВ_дельта	антиПГ_дельта	антиПГ_дельта	антиФСГ_дельта	антиФСГ_дельта	АНА_дельта	антиSSA_дельта	антиSSB_дельта	антиДНК_дельта	антиRNP_70_дельта
Дельта ФСГ	-0,107918	0,087125	0,039728	-0,054829	0,072393	-0,005252	0,131140	0,052505	0,010651	0,061201	0,083905	0,009604
Дельта АМГ	0,061889	-0,048261	0,009472	-0,111102	-0,077633	-0,040844	0,002070	-0,070587	0,058499	-0,143730	0,006783	0,024370

Color map of p-values for correlations (жен_с_АТ120 in Антигена195) N=120 (Casewise deletion of missing data)												
Variable	антиZR_дельта	анти_TB_дельта	антиOОВ_дельта	антиПГ_дельта	антиПГ_дельта	антиФСГ_дельта	антиФСГ_дельта	АНА_дельта	антиSSA_дельта	антиSSB_дельта	антиДНК_дельта	антиRNP_70_дельта
Дельта ФСГ	0,241	0,344	0,667	0,552	0,432	0,955	0,153	0,569	0,908	0,507	0,362	0,917
Дельта АМГ	0,502	0,616	0,918	0,227	0,399	0,658	0,982	0,444	0,526	0,117	0,941	0,792

Рисунок 6. Корреляционные связи  $\Delta\text{ФСГ}$  и  $\Delta\text{AMГ}$  с  $\Delta\text{аутоантител}$ .

У 15 (12,5%) пациенток, у которых отмечалось повышение уровня аутоантител выше РЗ после вакцинации, при повторном исследовании через 6 месяцев после введения 1-го компонента вакцины уровень всех аутоантител был в пределах РЗ. Нами также было проведено исследование уровня аутоантител у пациенток с учетом вакцинации от гриппа и менингококковой

инфекции, что связано с тем, что пациентки были включены в исследование не ранее 3-х месяцев с момента проведения вакцинации от других видов инфекций.

Таким образом, распространенность персистенции аутоантител у женщин является достаточно частым явлением. После вакцинации было отмечено значимое повышение уровня только анти-дсДНК IgG. У пациенток, у которых отмечался рост уровня аутоантител после вакцинации выше РЗ, через 6 месяцев после введения 1-го компонента вакцины он был в пределах РЗ. Не было выявлено значимых корреляционных связей между изменением уровней гормонов и аутоантител.

### 3.7. Связь между уровнем аутоантител и уровнем противовирусных антител

Оценивалось наличие корреляционной связи между уровнем противовирусных антител к SARS-CoV-2 и уровнем аутоантител. Значимых корреляционных связей не было выявлено, т.е. уровень противовирусных антител не влиял на повышение аутоиммунного ответа (Рисунок 7).

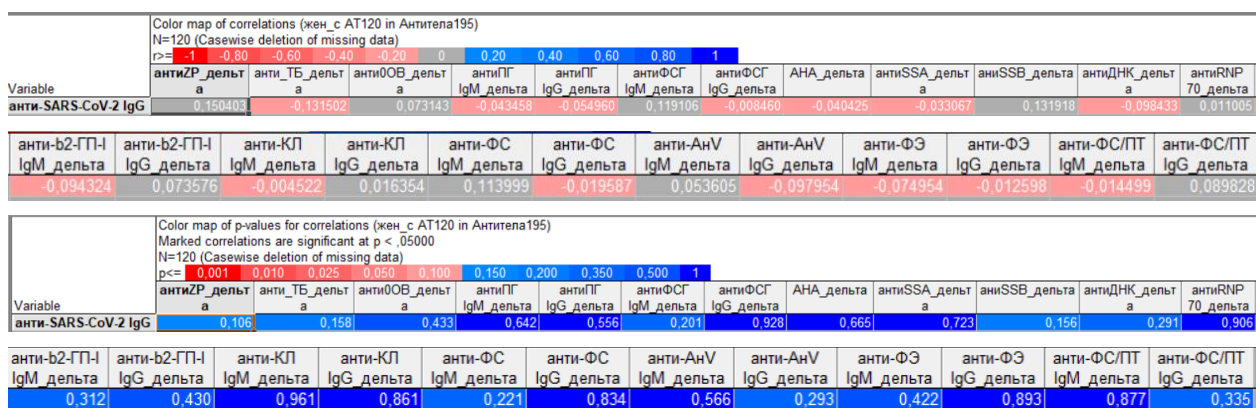


Рисунок 7. Корреляционные связи уровня антител к SARS-CoV-2 с Аутоантител.

### 3.8. Параметры иммунограммы до и после вакцинации

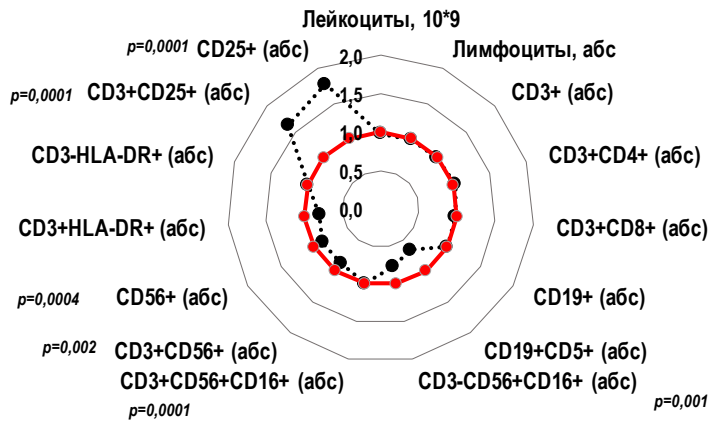
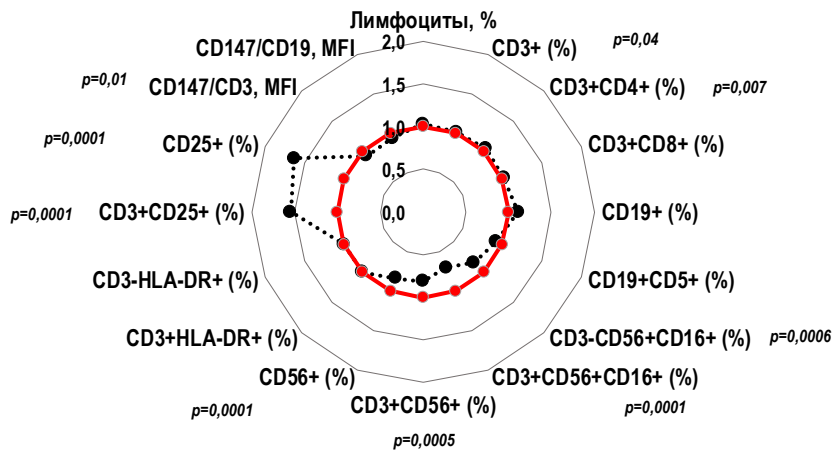
Были проанализированы параметры иммунограммы до и после вакцинации (Таблица 14, Рисунок 8).

Таблица 14

Параметры иммунограммы у пациенток до и после вакцинации

Параметры	До вакцинации	После вакцинации	p-
Лейкоциты, 10*9	6,27 (5,31; 7,57)	6,28 (5,37; 7,24)	0,231
Лимфоциты, %	31,6 (27,3; 38,1)	32,9 (28,1; 37,9)	0,519
Лимфоциты, абс	1,98 (1,73; 2,37)	1,97 (1,69; 2,29)	0,852
CD3 <sup>+</sup> (абс)	1,47 (1,20; 1,74)	1,46 (1,24; 1,69)	0,782
CD3 <sup>+</sup> (%)	73,9 (69,0; 77,4)	74,7 (70,3; 78,0)	<b>0,027</b>
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (абс)	0,86 (0,69; 1,04)	0,88 (0,71; 1,02)	0,355
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (%)	42,5 (39,0; 47,9)	44,2 (39,5; 48,5)	<b>0,007</b>
Соотношение CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	1,66 (1,35; 2,08)	1,66 (1,34; 2,16)	0,582
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (абс)	0,51 (0,41; 0,66)	0,50 (0,41; 0,65)	0,782
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (%)	25,8 (22,5; 30,3)	26,5 (22,7; 30,9)	0,267
CD19 <sup>+</sup> (абс)	0,20 (0,14; 0,27)	0,20 (0,16; 0,27)	<b>0,053</b>
CD19 <sup>+</sup> (%)	9,7 (8,0; 13,5)	10,8 (8,1; 13,9)	<b>0,009</b>
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> (абс)	0,03 (0,01; 0,04)	0,02 (0,01; 0,03)	0,121
CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> (%)	1,3 (0,80; 1,80)	1,2 (0,7; 1,7)	0,195
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> (абс)	0,22 (0,14; 0,29)	0,17 (0,12; 0,25)	<b>&lt;0,001</b>
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> (%)	10,50 (7,6; 14,5)	8,85 (6,2; 12,7)	<b>&lt;0,001</b>
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> (абс)	0,04 (0,03; 0,08)	0,04 (0,02; 0,06)	<b>&lt;0,001</b>
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> (%)	2,4 (1,2; 3,8)	1,7 (0,9; 2,8)	<b>&lt;0,001</b>
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (абс)	0,08 (0,04; 0,13)	0,07 (0,04; 0,10)	<b>0,003</b>
CD3 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (%)	4,3 (2,2; 6,1)	3,5 (2,0; 5,4)	<b>0,007</b>
CD56 <sup>+</sup> (абс)	0,32 (0,24; 0,48)	0,28 (0,21; 0,41)	<b>0,004</b>
CD56 <sup>+</sup> (%)	17,7 (13,3; 22,3)	15,0 (11,5; 20,3)	<b>&lt;0,001</b>
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (абс)	0,05 (0,03; 0,07)	0,04 (0,03; 0,06)	0,311
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	2,3 (1,6; 3,1)	2,30 (1,5; 3,0)	0,451
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (абс)	0,24 (0,19; 0,32)	0,24 (0,19; 0,30)	0,782
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	12,5 (10,3; 15,0)	12,7 (10,0; 15,1)	0,782
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (абс)	0,08 (0,04; 0,12)	0,13 (0,10; 0,17)	<b>&lt;0,001</b>
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (%)	4,2 (2,1; 6,0)	6,5 (5,1; 8,3)	<b>&lt;0,001</b>
CD25 <sup>+</sup> (абс)	0,09 (0,05; 0,13)	0,16 (0,12; 0,21)	<b>&lt;0,001</b>
CD25 <sup>+</sup> (%)	4,8 (2,4; 6,9)	7,9 (6,2; 10,2)	<b>&lt;0,001</b>
CD147/CD3, MFI	4,03 (3,68; 4,33)	3,75 (3,38; 4,11)	<b>0,009</b>
CD147/CD19, MFI	3,27 (3,0; 3,6)	3,06 (2,80; 3,50)	0,239

Примечание: Me(Q25-Q75), Sign тест; MFI – средняя интенсивность флуоресценции

**А****Б**

**Рисунок 8. Параметры иммунограммы у пациенток до и после вакцинации.**  
 Данные представлены как отношения медиан содержания конкретной субпопуляции в периферической крови обследованного после вакцинации к медианам той же субпопуляции до вакцинации: А – отношения медиан абсолютного содержания субпопуляции, Б- отношения медиан относительного содержания. Красной линией указан уровень равенства отношений.

После вакцинации отмечалось: 1) повышение относительного содержания CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>; 2) повышение абсолютного и относительного содержания CD19<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>; 3) снижение абсолютного и относительного содержания CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>, экспрессии CD147 на CD3<sup>+</sup>. При этом среднее абсолютное и относительное содержание лимфоцитов разных кластеров в периферической крови у женщин до и после вакцинации соответствовало референсному

диапазону значений.

**Таким образом,** после вакцинации наблюдалось повышение активированных Т-лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD25^+$ , стимулирующих антителообразование и цитотоксичность, повышение содержания В-клеток ( $CD19^+$ ), уменьшение экспрессии  $CD147$  на  $CD3^+$  и уменьшение НК-клеток ( $CD3^-CD56^+CD16^+$ ) и НКТ-лимфоцитов ( $CD3^+CD56^+CD16^+$ ) в пределах РЗ.

Были проанализированы корреляционные связи между уровнями АФА и параметрами иммунограммы после вакцинации (Приложение 1).

Отмечались слабые прямые корреляционные связи между уровнем анти-ФС класса G и абсолютным содержанием лимфоцитов с фенотипами  $CD25^+$  и  $CD3^+CD56^+CD16^+$ , абсолютным и относительным содержанием лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD25^+$ , а также обратная корреляционная связь между уровнем анти-ФС/ПТ класса G и относительным содержанием лимфоцитов с фенотипом  $CD3^-CD56^+CD16^+$ .

При анализе корреляционных связей между уровнями аутоантител другой специфичности и параметрами иммунограммы после вакцинации (Приложение 2) была выявлена умеренная положительная корреляционная связь между IgG-антителами к дсДНК и содержанием лимфоцитов с фенотипом  $CD3^-CD56^+CD16^+$ , а также слабые положительные корреляционные связи между АНА и анти-ТПО и содержанием лимфоцитов с фенотипом  $CD19^+$ , между анти-ОВ и содержанием лимфоцитов с фенотипом  $CD3^+CD56^+$ . Слабые отрицательные корреляционные связи наблюдались между уровнями анти-ТПО, анти-дсДНК, АНА и анти-Ro/SS-A IgG-антител и содержанием лимфоцитов с фенотипами  $CD3^+$  и  $CD3^+CD4^+$ .

Далее был проведен сравнительный анализ параметров иммунограммы у пациенток с увеличением числа аутоантител выше РЗ ( $n=12$ ) по сравнению с теми, у кого данное число не изменилось или даже снизилось ( $n=108$ ). Не было выявлено статистически значимых различий между параметрами иммунограммы во 2-й точке и дельтами параметров иммунограммы во 2-й и

1-й точках в этих группах.

**Таким образом,** на основании проведенного анализа было выявлено, что у женщин после вакцинации отмечаются изменения в иммунограмме по сравнению с исходными параметрами, а именно повышение активированных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) и уменьшение NK-клеток (CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) и NKT-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>), содержание которых слабо коррелирует с уровнем АФА. Также слабая положительная корреляционная связь наблюдается между уровнем АНА и анти-ТПО и общим содержанием В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>). Корреляционная связь умеренной силы выявляется только между уровнем анти-дсДНК и содержанием NK-клеток (CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>).

### **3.9. Исходы программ ВРТ у пациенток после проведенной вакцинации от COVID-19**

26 пациенток после проведенной вакцинации обратились для лечения бесплодия в программы ВРТ. Клинико-anamнестические данные пациенток представлены в таблице 15.

Таблица 15

Характеристика пациенток программ ВРТ

Параметр	n=26
<b>Возраст и антропометрические данные</b>	
Возраст, лет*	36,5 (33 – 38)
Возраст ≥37 лет**	13 (50%)
Рост, м*	1,65 (1,63-1,70)
Масса тела, кг*	63 (60-70)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> *	24,5 (20,5-26,5)
ИМТ≥25 кг/м <sup>2</sup> **	12 (46,1%)
<b>Вредные привычки</b>	
Курение <1/2 пачки в день**	2 (7,7%)
<b>Менструальная функция</b>	
Менархе, лет*	13 (13-14)
Длительность менструального цикла, дней*	28 (28-30)
Продолжительность менструального кровотечения, дней*	5 (4-6)
<b>Гравидарность и паритет</b>	
Число беременностей***	0 (0-4)



Параметр	n=26
Гравидарность $\geq 1$ **	15 (57,7%)
Число родов***	0 (0-2)
Паритет $\geq 1$ **	6 (23,1%)
Число самопроизвольных выкидышей***	0 (0-2)
Число искусственных абортов***	0 (0-1)
<b>Бесплодие и ВРТ</b>	
Первичное бесплодие**	11 (42,3%)
Число попыток ЭКО***	0 (0-2)
Попытки ЭКО в анамнезе**	10 (38,5%)
Число беременностей после ЭКО***	0 (0-1)
Продолжительность бесплодия, лет*	3 (2-7)
<b>Гинекологические заболевания</b>	
Гинекологические заболевания, всего**	16 (69,5%)
Эндометриоз**	6 (23,1%)
Миома матки**	5 (19,2%)
Хронический эндометрит**	8 (30,7%)
СПКЯ**	3 (11,5%)
Тубэктомия**	4 (15,4%)
Миомэктомия**	1 (3,8%)
<b>Соматические заболевания</b>	
Соматические заболевания, всего**	11 (42,3%)
Хронические заболевания ЖКТ**	2 (7,7%)
Хронические урологические заболевания**	1 (3,8%)
ЛОР-заболевания**	2 (7,7%)
Эндокринные заболевания**	6 (23,1%)
Аллергические заболевания**	4 (15,4%)

Примечание: \*Me(Q25-Q75), \*\*abc (%), \*\*\*Me(min-max), СПКЯ – синдром поликистозных яичников, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Средний возраст пациенток программ ВРТ составил 36,5 лет, при этом 50% пациенток были ПРВ ( $\geq 37$  лет).

Средний ИМТ составил 24,5 кг/м<sup>2</sup>, при этом 46% пациенток имели избыточную массу тела или ожирение ( $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>).

У всех пациенток отмечался сохраненный регулярный менструальный цикл средней продолжительностью 28 дней. Беременности в анамнезе были у 57,7% женщин, роды - у 23,1% женщин.

Гинекологические заболевания у женщин диагностировались с высокой частотой: эндометриоз у 23,1%, миома матки у 19,2%, хронический эндометрит у 30,7%, СПКЯ у 11,5%. Тубэктомии перенесли 15,4% пациенток, миомэктомию – 3,8% пациенток.

Первичным бесплодием страдали 42,3% пациенток, программы ВРТ в анамнезе имели 38,5% пациенток, при этом число попыток ЭКО было не более 2-х. Из 10 пациенток с попытками ЭКО в анамнезе только у 2-х (20%) наступили беременности, которые самопроизвольно прервались на ранних сроках гестации.

Соматическая заболеваемость была невысокой и представлена заболеваниями ЖКТ (хронический гастрит, язва желудка/12-перстной кишки), хроническими урологическими заболеваниями (хронический пиелонефрит, хронический цистит), ЛОР-заболеваниями (хронический тонзиллит, гайморит, ларингит). Однако отмечалась высокая распространенность аллергических заболеваний, таких как атопический дерматит, поллиноз, вазомоторный ринит (у 15,4%), и эндокринных заболеваний, а именно аутоиммунного тиреоидита (у 23,1%).

**Таким образом,** пациентки, включенные в программы ВРТ, в половине случаев были ПРВ и имели избыточную массу тела. У половины из них были беременности в анамнезе, но только у четверти беременности закончились родами. Женский фактор бесплодия был преобладающим, гинекологическими заболеваниями страдали 70% пациенток. Основными факторами бесплодия были трубно-перитонеальный и маточный. Число попыток ЭКО в анамнезе было небольшим (не более 2-х), для 61,5% женщин данная попытка ЭКО была первой. Однако у пациенток, имевших попытки ЭКО в анамнезе, ЧНБ была низкой, составила 20% и закончилась прерыванием беременности на ранних сроках гестации.

Особенности овариальной стимуляции, эмбриологического этапа и исходов программ ВРТ представлены в таблице 16.

Таблица 16

Характеристика программ ВРТ у пациенток, включенных в исследование

Параметр	n=26
<b>Овариальная стимуляция</b>	
Протокол с рФСГ**	16 (61,5%)
Протокол с чМГ**	10 (38,5%)

Параметр	n=26
Суммарная доза вводимых гонадотропинов, МЕ*	1400 (750 – 3900)
Длительность введения гонадотропинов, дни*	9 (9-13)
<b>Эмбриологический этап</b>	
Нормозооспермия**	13 (50%)
Число полученных ООК*	5 (1-17)
Число ооцитов МП*	5 (1-10)
Оплодотворение методом ИКСИ**	13 (50%)
Число полученных зигот*	4,5 (1-10)
Частота фертилизации, %*	100 (83-100)
Число полученных бластоцист*	2 (0-7)
Частота бластуляции, %*	45 (33-62)
Число бластоцист отличного качества*	1 (0-3)
<b>Исходы программ ВРТ</b>	
Беременность (ХГ)**	13 (50%)
Беременность (УЗИ)**	12 (46,1%)
Роды или беременность пролонгируется более 22-х недель**	8 (30,7%)
Самопроизвольный выкидыш**	4 (15,4%)

Примечание: \*Ме(Q25-Q75), \*\*абс (%)

В изучаемой группе пациенток преобладал протокол с рФСГ, суммарная доза гонадотропинов и число дней их назначения соответствовало среднепопуляционным. Оплодотворение методом ИКСИ проводилось в 50% случаев по причине мужского фактора бесплодия. Частота фертилизации, и частота бластуляции была высокой (в среднем 100% и 45% соответственно), но среднее число полученных бластоцист и бластоцист отличного качества было небольшим, что может быть связано со значительной долей женщин позднего репродуктивного возраста и мужского фактора бесплодия (50% и 50%, соответственно). Несмотря на небольшое среднее число полученных эмбрионов, ЧНБ составила 46,1%, а частота родов – 30,7%.

**Таким образом,** несмотря на высокую гинекологическую заболеваемость, частоту мужского фактора бесплодия, большую долю пациенток ПРВ, с избыточной массой тела, с неблагоприятным репродуктивным анамнезом, эффективность программ ВРТ в изучаемой группе пациенток после проведения вакцинации от COVID-19 была высокой и составила 46,1% по ЧНБ и 30,7% по частоте родов.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В данное исследование по изучению влияния иммунизации отечественной комбинированной векторной вакциной от COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин были включены относительно здоровые женщины с низкой распространенностью вредных привычек, гинекологических и соматических заболеваний, средний возраст которых составил 33 года.

На 1-м этапе исследования была оценена частота ПППИ и специфический иммунный ответ у женщин на вакцинацию. Было выявлено, что ПППИ на введение вакцины наблюдались у 1/2 пациенток, были легкой степени выраженности и кратковременные. Защитный иммунный ответ (специфические IgG антитела к SARS-CoV-2) был выявлен у 98,6% вакцинированных женщин. Только у 3-х (1,4%) пациенток уровень антител не достиг порогового значения позитивности. Полученные данные соответствуют данным многоцентровых рандомизированных исследований по изучению эффективности отечественной и зарубежных вакцин от COVID-19 [260–262].

На 2-м этапе исследования была проведена оценка влияния отечественной комбинированной векторной вакцины от COVID-19 на овариальный резерв и менструальную функцию женщин. Было выявлено, что вакцинация не оказывает негативного эффекта на овариальный резерв и менструальный цикл женщин. В группе вакцинированных отмечалась незначительная доля женщин как с ухудшением гормональных параметров, отражающих овариальный резерв, так и с их улучшением, примерно в равных долях. У 2,7% пациенток ПРВ (6 человек) отмечалось одновременное негативное изменение ФСГ и АМГ более чем на 30%, при этом у такой же доли женщин ПРВ отмечалось одновременное позитивное изменение ФСГ и АМГ более чем на 30%. Средний возраст этих женщин составил 44 года, что

соответствует периоду менопаузального перехода, характеризующегося вариабельностью гормональной функции яичников и гипофиза. Также в исследовании не было зарегистрировано ни одного случая нарушения менструального цикла у женщин после вакцинации. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследований, в которых оценивалось влияние мРНК-вакцин от COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин [11, 12, 19-21].

В исследовании Orvieto R. *et al.* у 36 пациенток программ ВРТ не было выявлено значимых различий в исходах овариальной стимуляции после вакцинации [12]. В исследовании Bentov Y. *et al.* не было выявлено значимых различий в исходах овариальной стимуляции, овариальной функции, включая стероидогенез, и в показателях биомаркеров качества ооцитов после вакцинации от COVID-19 [11]. По данным Edelman A. *et al.* у 2403 женщин после вакцинации было выявлено незначительное изменение длины менструального цикла, но не длительности менструального кровотечения [19]. Mohr-Sasson A. *et al.* не выявили изменений уровня АМГ у 129 пациенток после вакцинации [20]. В исследовании Aharon Devora *et al.* не обнаружено влияние вакцинации на исходы программ ВРТ [21].

На 3-м этапе исследования был проанализирован профиль сывороточных аутоантител у женщин до и после вакцинации и корреляционные связи между уровнем аутоантител и содержанием гормонов, отражающих овариальный резерв (АМГ, ФСГ). Наблюдалось повышение среднего уровня некритериальных АФА, роль которых в развитии АФС до конца не выяснена. При этом средние значения и интерквартильные интервалы АФА находились в пределах РЗ. Повышения частоты выявления АФА с уровнем выше РЗ не наблюдалось, за исключением анти-ФЭ IgM. Корреляционная связь между динамикой уровня АФА и динамикой уровня гормонов, отражающих овариальный резерв яичников, не прослеживалась.

Анти-ФЭ являются показателем, наиболее чувствительным к развитию

инфекционного процесса, как вирусной, так и бактериальной природы, и могут длительно персистировать в организме [263–267]. Важно отметить, что ФЭ является главным липидным компонентом микробных мембран и, как известно, широко представлен в мембранах клеток организма с ассиметричным распределением между наружным (1/3) и внутренним слоями (2/3). Любой инфекционно-воспалительный процесс, развивающийся в том числе при иммунизации или активации хронических очагов инфекции в организме, сопровождающийся продукцией провоспалительных медиаторов и повреждением клеток и тканей, может способствовать экспонированию ФЭ в клеточных мембранах, образованию и связыванию аутоантител, их транзиторной или длительной персистенции. По-видимому, образование анти-ФЭ IgM у вакцинированных женщин может происходить в ответ на иммунизацию вакциной или активацию хронических очагов инфекции в организме.

Инфекционные агенты способны запускать аутоиммунные реакции посредством нескольких механизмов: молекулярной мимикрии, основанной на подобии чужеродных и собственных эпитопов и активации перекрестно-реактивных Т-лимфоцитов; эпитопного распространения с расширением специфичности иммунного ответа за счет вовлечения собственных эпитопов, высвобожденных в результате повреждения или воспаления; неспецифической стимуляции и активации рецепторов распознавания паттернов; высвобождения криптических антигенов; активации аутореактивных Th1-лимфоцитов; поликлональной активации В-лимфоцитов при вирусной персистенции [118].

Как известно, персистенция аутоантител у женщин является достаточно частым явлением. После иммунизации комбинированной векторной вакциной для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, у женщин отмечалось повышение уровня только анти-дсДНК IgG, незначительно превосходящее РЗ. Корреляционных связей между изменением

уровней гормонов и аутоантител не было выявлено. Обычно ядерные антигены, такие как ДНК, недоступны для клеток иммунной системы, поскольку находятся внутри ядра и митохондрий и быстро разрушаются ДНКазой в цитоплазме и эндосомах. Причина повышения анти-дсДНК может заключаться в том, что под воздействием различных факторов (как внешнего, так и внутреннего происхождения) происходит высвобождение ДНК и ее фрагментов, которая может распознаваться анти-дсДНК. Также ядерные антигены могут высвобождаться из клеток, подвергающихся апоптозу или нетозу. При апоптозе расщепление ДНК приводит к образованию апоптотических телец, содержащих микрочастицы, связанные с ДНК. При некрозе после лизиса клетки высвобождается высокомолекулярная ДНК. Высвобождение из клеток измененной ДНК может служить антигенным стимулом для продукции аутоантител В-клетками. Уже давно как на животных моделях, так и у людей было продемонстрировано, что бактериальные капсульные полисахариды могут приводить к продукции анти-ДНК [268–270]. Имеются данные об образовании антител к ДНК после введения ЛПС бактериальной стенки. Эти эффекты могут быть причиной синтеза анти-ДНК во время инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, аналогичный механизм может быть задействован в патогенезе СКВ [271]. Важно отметить, что АНА были обнаружены у больных COVID-19 [272].

Описаны механизмы повышения анти-дсДНК после иммунизации. Так, Putterman S. *et al.* показали, что анти-дсДНК могут образовываться в результате антиген-зависимого ответа на фоне иммунизации пептидными антигенами, обладающими достаточно низкой иммуногенностью [273]. Другие исследования также продемонстрировали, что иммунизация пептидами может приводить к внутри- и межмолекулярному эпитопному распространению на антигенные детерминанты, фрагменты молекулы антигена, вызывающего иммунный ответ и определяющего его

специфичность, и на молекулы, существующие *in vivo* в виде мультимолекулярных комплексов [274]. В обзоре Toplak N. *et al.*, посвященному исследованию влияния разных типов вакцин на образование аутоантител было показано, что индукция аутоиммунных антител происходит у здоровых людей в ответ на вакцинацию от гепатита В, гриппа, гепатита А (включая транзиторное повышение антинуклеарных антител), однако ни у одного пациента в течение периода наблюдения не было зафиксировано развитие аутоиммунного заболевания. Авторы предполагают, что транзиторное повышение некоторых аутоиммунных антител может быть связано с неспецифической активацией Т-лимфоцитов в ответ на вакцинацию [275]. Описано повышение уровня анти-дсДНК в ответ на вакцинацию против гриппа у пациентов с ВИЧ-инфекцией [276].

В настоящее время активно изучается иммунный ответ организма на введение вакцин от COVID-19, в том числе аутоиммунный ответ. Опубликовано исследование о влиянии мРНК-вакцины на аутоиммунные процессы. В статье собраны клинические случаи пациентов, у которых после вакцинации были обнаружены системные аутоиммунные заболевания. Авторы статьи предполагают, что вакцина от COVID-19 может вызывать транзиторное или продолжительное повышение уровня аутоиммунных антител у предрасположенных пациентов [277].

Важно отметить, что у пациенток, у которых после вакцинации наблюдался подъем уровня аутоантител выше РЗ, через 6 месяцев после введения 1-го компонента вакцины уровень антител снижался и был в пределах РЗ, что свидетельствует о транзиторном характере персистенции аутоантител у этих вакцинированных женщин.

На 4-м этапе исследования были оценены параметры иммунного статуса пациенток и связь параметров иммунограммы с динамикой уровня аутоантител. Было выявлено, что после вакцинации отмечаются изменения параметров иммунограммы по сравнению с исходными данными до



вакцинации в виде повышения содержания активированных лимфоцитов (CD25<sup>+</sup>) и Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>), уменьшения количества клеток с фенотипом CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> в пределах референсных диапазонов. Отмечалась слабая корреляционная связь между уровнем некоторых АФА и повышением содержания активированных вследствие вакцинации Т-лимфоцитов, стимулирующих антителообразование и цитотоксичность, а также слабая положительная корреляционная связь между уровнями АНА и анти-ТПО и общим содержанием В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>). Положительная корреляционная связь умеренной силы была выявлена только между уровнем анти-дсДНК и содержанием NK-клеток (CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>), способствующих гибели инфицированных клеток путем апоптоза.

Следует отметить, что CD25<sup>+</sup> является маркером ранней активации субпопуляций Т-лимфоцитов и представляет собой  $\alpha$ -цепь рецептора ИЛ2. Данный показатель отражает способность лимфоцитов к пролиферации и дифференцировке, характеризует функциональное состояние активированных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) [138]. В клинической практике часто исследуют субпопуляцию активированных Т-лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>. Повышение их количества, так же, как и общей популяции лимфоцитов CD25<sup>+</sup> может свидетельствовать о ранней стадии воспалительного процесса любой природы [278], а также, с другой стороны, о формировании среди этих клеток минорной субпопуляции Т-лимфоцитов с фенотипом CD25<sup>+</sup> с естественной регуляторной функцией и экспрессией транскрипционного фактора FOXP3 и о затухании (супрессии) воспалительного процесса любой природы. В анализируемом случае повышение содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD25<sup>+</sup> может свидетельствовать о формировании субпопуляции супрессорных Т-лимфоцитов, способствующих снижению интенсивности воспалительного процесса, вызванного вакцинацией.

Поскольку вакцинация вызывает процесс, аналогичный вирусному инфекционному процессу, то снижение в периферической крови

вакцинированных спустя два-три месяца после вакцинации содержания субпопуляций клеток с естественной киллерной активностью с фенотипом  $CD56^+CD16^+$  может свидетельствовать о затухании поствакцинальной реакции, что подтверждает высказанное выше предположение.

При стрессе у здоровых людей наблюдается временное изменение показателей функционирования иммунной системы [279]. Сама по себе вакцинация и введение чужеродного антигена вызывает реакцию организма, аналогичную стрессовой. Известно, что субпопуляции НК-клеток с фенотипом  $CD3^-CD56^+CD16^+$  могут снижаться на фоне стресса при снижении сопротивляемости организма к стрессорным факторам [280], к которым также можно отнести саму пандемию и вакцинацию.

Обращает на себя внимание значимое увеличение уровня анти-ФЭ IgM у вакцинированных женщин, что может вызвать вопросы о возможном формировании аутоиммунного процесса или заболевания. Однако следует отметить тот факт, что в периферической крови не отмечается повышения абсолютного и относительного содержания субпопуляции В-лимфоцитов с фенотипом  $CD19^+CD5^+$ , так называемых В1-лимфоцитов, способных продуцировать аутоантитела, при сравнении до и после вакцинации, как и не наблюдается корреляционных связей между содержанием В1-лимфоцитов и уровнем аутоантител. Таким образом, наблюдаемое повышение уровня аутоантител, по-видимому, носит транзиторный характер.

Как известно, женщины репродуктивного возраста имеют предрасположенность к развитию аутоиммунных реакций, которая отчасти обусловлена иммуностимулирующим действием женских половых гормонов, прежде всего эстрогенов и пролактина [281, 282]. Эстрогены стимулируют быстрое созревание Т- и В-лимфоцитов [283], способствуют экстремедуллярному гемопоэзу, избеганию негативной селекции аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, развивающихся вне костного мозга, и их накоплению, выживанию аутореактивных В-лимфоцитов на периферии [284,

285].

Вакцинация, в свою очередь вызывает развитие воспалительного процесса, сопровождающегося повышенной продукцией Т-хелперами цитокинов и других сигнальных молекул, необходимых для стимуляции специфических В-лимфоцитов, отвечающих на эпитопы вирусных антигенов. При выраженном поствакцинальном иммунном ответе, повышенный выброс цитокинов и других сигнальных молекул и появление детрита разрушенных собственных клеток может приводить к активации в периферических лимфоузлах В-клеток, специфических как к вирусным белкам, так и к собственным белкам или их комплексам с фосфолипидами и нуклеиновыми кислотами, то есть возможна стимуляция аутореактивных В-клеток. При нормальном иммунном ответе могут включиться механизмы эпитопного распространения с расширением специфичности иммунного ответа, вовлечением собственных эпитопов, высвобожденных в результате повреждения или воспаления, поликлональной активации В-лимфоцитов, вовлекающей аутореактивные клоны [118]. Однако при недостаточной поддержке Т-хелперами активация аутореактивных В-лимфоцитов в поствакцинальном периоде может носить временный характер.

Кроме того, в процессе вакцинации могут активироваться клоны Т- и В-лимфоцитов, перекрестно реагирующих с белками SARS-CoV-2 и различными тканевыми антигенами, например, антигенами соединительной ткани, сердечно-сосудистой и нервной системы, желудочно-кишечного тракта. Такой же эффект может наблюдаться в поствакцинальном периоде других инфекционных заболеваний, которые рассматриваются как триггеры аутоиммунных процессов, поскольку микробные и вирусные антигены могут вызывать перекрестные иммунные реакции с собственными антигенами организма. Механизм молекулярной мимикрии, запускаемый при сходстве антигенов компонентов вакцины и специфических белков человека, может вызвать развитие аутоиммунных реакций [286]. Однако для развития

аутоиммунного заболевания необходимо наличие генетической предрасположенности.

Важно отметить, что после вакцинации было выявлено значимое снижение экспрессии внеклеточной металлопротеиназы CD147 на лимфоцитах CD3<sup>+</sup>, что является положительным трендом, поскольку CD147 является рецептором, принадлежащим к суперсемейству иммуноглобулинов, который, вероятно, способствует инвазии SARS-CoV-2 в клетки хозяина [100, 101]. Согласно результатам исследования Radzikowska U. *et al.*, повышение экспрессии CD147 ассоциировано с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, курением, гипертонической болезнью и ожирением, что может приводить к увеличению заболеваемости и тяжести течения COVID-19 в группе соматически отягощенных пациентов [287]. Также в экспериментальном исследовании Wang K. *et al.* было показано, что псевдовирус SARS-CoV-2 инфицирует Т-лимфоциты, на поверхности которых экспрессируется CD147 и отсутствует экспрессия ACE2, причем добавление моноклональных антител к CD147 приводило к значительному снижению инфицирования клеток [100, 101]. Таким образом, снижение экспрессии CD147 на поверхности Т-лимфоцитов может иметь важное значение в формировании иммунного ответа к SARS-CoV-2.

На 5-м этапе исследования был проведен анализ программ ВРТ у пациенток с бесплодием, прошедших вакцинацию от COVID-19. Следует отметить, что пациентки, включенные в программы ВРТ, в половине случаев были ПРВ и имели избыточную массу тела. У половины из них были беременности в анамнезе, но только у четверти беременности закончились родами. Женский фактор бесплодия был преобладающим, гинекологическими заболеваниями страдали 70% пациенток. Основными факторами бесплодия были трубно-перитонеальный и маточный. Число попыток ЭКО в анамнезе у 1/3 женщин не превышало 2-х, 2/3 женщин ранее не имели попыток ЭКО, и данная попытка была первой. Однако у пациенток, имевших попытки ЭКО в

анамнезе, ЧНБ была низкой, составила 20%, и беременности закончились прерыванием на ранних сроках гестации. При этом, несмотря на высокую гинекологическую заболеваемость, большую долю пациенток ПРВ, с избыточной массой тела, с неблагоприятным репродуктивным анамнезом и наличием патоспермии у партнера, эффективность программ ВРТ в изучаемой группе пациенток после проведения вакцинации от COVID-19 была высокой и составила 46,1% по ЧНБ и 30,7% по частоте родов. Эти данные превышают среднепопуляционные, согласно которым ЧНБ в программах ВРТ в среднем составляет 33%, а частота родов – 23% [68], и свидетельствуют об отсутствии негативного влияния вакцинации от COVID-19 на репродуктивные исходы.

На основании проведенного исследования был сформирован следующий алгоритм ведения пациенток, планирующих беременность, в условиях проведения вакцинопрофилактики от COVID-19 (Рисунок 9).



Рисунок 9. Алгоритм ведения пациенток, планирующих беременность, в условиях проведения вакцинопрофилактики от COVID-19.

## ВЫВОДЫ

1. Все включенные в исследование пациентки имели сохраненную менструальную и овуляторную функции, 1/3 из них были позднего репродуктивного возраста ( $\geq 37$  лет), 1/4 пациенток имели избыточную массу тела или ожирение ( $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>), гинекологические заболевания были выявлены у 10% женщин, бесплодием страдали 11,8% пациенток, из соматических заболеваний наиболее часто встречались аллергические заболевания (у 30% женщин), хронические заболевания ЖКТ (у 19,5%) и ЛОР-органов (у 13,6%).

2. Комбинированная векторная вакцина для профилактики коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, имеет высокую эффективность и безопасность. Специфический гуморальный иммунный ответ (специфические IgG к SARS-CoV-2) сформировался у 98,6% вакцинированных пациенток. Не было отмечено ни одного случая серьезного ПППИ. У 1/3 пациенток отмечалась лихорадка, у 1/5 - системные реакции в виде недомогания, головной боли или миалгии, у 20% - местная реакция в месте введения вакцины, более часто после введения 2-го компонента вакцины.

3. Вакцина не оказывала негативного влияния на показатели овариального резерва (уровень ФСГ, АМГ, КАФ) и менструальную функцию у женщин, при этом у женщин позднего репродуктивного возраста в 5,4% наблюдений отмечалось значимое (более чем на 30%) изменение содержания ФСГ и АМГ, обусловленное вариабельностью уровня гормонов яичников и гипофиза в период менопаузального перехода.

4. В ответ на введение вакцины отмечался разнонаправленный аутоиммунный ответ: снижение среднего уровня критериальных антифосфолипидных антител (к кардиолипину,  $\beta 2$ -гликопротеину-1), некоторых антитиреоидных и антиядерных аутоантител, антител к ФСГ и

повышение уровня некритериальных антифосфолипидных антител (к фосфатидилсерину, фосфатидилэтаноламину, аннексину V, комплексу фосфатидилсерин/протромбин), антител к тиреоглобулину, SS-B/La, двуспиральной ДНК и ПГ, при этом у большинства женщин содержание антител соответствовало референсным значениям. После вакцинации наблюдалось повышение частоты выявления IgM-антител к фосфатидилэтаноламину и IgG-антител к двуспиральной ДНК, которое носило транзиторный характер. Не было выявлено значимых корреляционных связей между уровнем аутоантител и содержанием гормонов, отражающих овариальный резерв.

5. Корреляционной связи между специфическим противовирусным гуморальным иммунным ответом и аутоиммунным ответом у женщин после вакцинации не выявлено. В периферической крови наблюдалось повышение содержания активированных Т-лимфоцитов ( $CD3^+CD25^+$ ), снижение содержания НК-клеток ( $CD3^-CD56^+CD16^+$ ) и НКТ-лимфоцитов ( $CD3^+CD56^+CD16^+$ ) в пределах референсных диапазонов. Отмечалось повышение общего количества В-лимфоцитов ( $CD19^+$ ), при этом не наблюдалось изменения содержания субпопуляции В1-лимфоцитов ( $CD19^+CD5^+$ ), которые ассоциируются с продукцией аутоантител. Между уровнями аутоантител и содержанием активированных Т-лимфоцитов, НК-клеток, НКТ-лимфоцитов, общим количеством В-лимфоцитов выявлялись слабые и умеренные корреляционные связи. Нормальные показатели содержания Т-хелперов и В1-лимфоцитов в периферической крови явились подтверждением транзиторного характера образования аутоиммунных антител.

6. Эффективность программ ВРТ у пациенток с бесплодием после вакцинации была высокой и составила 46,1% по ЧНБ и 30,7% по частоте родов, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния вакцинации на репродуктивные исходы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам репродуктивного возраста, особенно при планировании беременности, рекомендована вакцинация от COVID-19, что обусловлено высокой эффективностью и безопасностью вакцины: формированием специфического гуморального иммунного ответа у 98,6% пациенток, отсутствием серьезных ПППИ, кратковременностью и легкой степенью выраженности отмеченных ПППИ, отсутствием негативного влияния на овариальный резерв и менструальный цикл, отсутствием негативного влияния на исходы программ ВРТ.

2. Рекомендована оценка уровня аутоантител, в частности антител к фосфатидилэтаноламину и к двухспиральной ДНК, после вакцинации от COVID-19 у женщин с аутоиммунными, аллергическими, хроническими воспалительными и инфекционными заболеваниями.

3. При выявлении после вакцинации от COVID-19 повышенного уровня аутоантител выше референсных значений рекомендовано планировать беременность после нормализации уровня аутоантител, что связано с потенциально негативным влиянием аутоантител на репродуктивные исходы и транзиторным характером их повышения.



## ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

А-ГнРГ – агонист гонадотропин-рилизинг гормона  
АМГ – антимюллеров гормон  
АНА – антинуклеарные антитела  
Ант-ГнРГ – антагонист гонадотропин-рилизинг гормона  
анти- $\beta$ 2-ГП-1 – антитела к  $\beta$ 2-гликопротеину-1  
анти-АнV – антитела к аннексину V  
анти-ДНК – антитела к ДНК  
анти-дсДНК – антитела к дсДНК  
анти-КЛ – антитела к кардиолипину  
анти-ОВ – антиовариальные антитела  
анти-ПП – антитела к прогестерону  
анти-RNP-70 – антитела к рибонуклеопротеину  
анти-ТБ – антитела к трофобласту  
анти-ТГ – антитела к тиреоглобулину  
анти-ТПО – антитела к тиреопероксидазе  
анти-рТТГ – антитела к рецептору ТТГ  
анти-ФС – антитела к фосфатидилсерину  
анти-ФС/ПТ – антитела к комплексу ФС и протромбина  
анти-ФСГ – антитела к ФСГ  
анти-ФЭ – антитела к фосфатидилэтаноламину  
анти-La/SS-B – антитела к цитоплазматическому антигену SS-B(La)  
анти-Ro/SS-A – антитела к цитоплазматическому антигену SS-A(Ro)  
анти-ZP – антитела к зоне пеллюцида  
АФА – антифосфолипидные антитела  
АФС – антифосфолипидный синдром  
ВА – волчаночный антикоагулянт  
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
ВПЧ – вирус папилломы человека  
ДИ - доверительный интервал  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
дсДНК – двухспиральная ДНК  
Е2 - эстрадиол  
ЖАВ – живая аттенуированная вакцина  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИИ – искусственная инсеминация  
ИКСИ – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит  
ИП – индекс позитивности  
ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ  
КАФ – количество антральных фолликулов  
ЛГ – лютеинизирующий гормон  
ЛПС - липополисахарид  
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота  
ОКК – ооцит-кумуляный комплекс  
ОП – оптическая плотность  
ОР – относительный риск  
ОШ - отношение шансов  
ОШ<sub>кор</sub> - скорректированное отношение шансов  
ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников  
ПППИ – побочное проявление после иммунизации  
ПРВ – поздний репродуктивный возраст  
ПЭ – перенос эмбриона(ов)  
РЗ – референсное значение  
рФСГ – рекомбинантный ФСГ  
СКВ – системная красная волчанка  
СПКЯ – синдром поликистозных яичников  
РА – ревматоидный артрит  
РРВ – ранний репродуктивный возраст  
ТВП – трансвагинальная пункция  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ТЭО – тромбоэмболические осложнения  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ХГ – хорионический гонадотропин  
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон  
чМГ – человеческий менопаузальный гонадотропин  
ЧНБ – частота наступления беременности  
ШМ – шейка матки  
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение  
ACE2 - angiotensin-converting enzyme 2 (ангиотензинпревращающий фермент 2)  
ADE – antibody dependent enhancement (антителозависимое усиление)  
ASIA - Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants  
(аутоиммунный / воспалительный синдром, индуцированный адъювантами)  
COVID-19 - COronaVirus Disease 2019 (острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2)  
IgM – иммуноглобулины M  
IgG – иммуноглобулины G  
M - среднее значение  
Me – медиана  
SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (вирус тяжёлого острого респираторного синдрома)

TMPRSS2 - transmembrane protease serine 2 (мембранно-связанная сериновая протеаза 2)

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Стома И.О. *Общая Вакцинология*. Минск: Профессиональные издания; 2022. 235 С.
2. Nusinovici S., Seegers H., Joly A., Beaudreau F., Fourichon C. A side effect of decreased fertility associated with vaccination against bluetongue virus serotype 8 in Holstein dairy cows. *Prev Vet Med*. 2011; 101(1–2):42–50.
3. Segal L., Wilby O.K., Willoughby C.R., Veenstra S., Deschamps M. Evaluation of the intramuscular administration of Cervarix™ vaccine on fertility, pre- and post-natal development in rats. *Reprod Toxicol*. 2011; 31(1):111–20.
4. Wacholder S., Chen B.E., Wilcox A., Macones G., Gonzalez P., Befano B., et al. Risk of miscarriage with bivalent vaccine against human papillomavirus (HPV) types 16 and 18: pooled analysis of two randomised controlled trials. *BMJ*. 2010; 340:c712.
5. Panagiotou O.A., Befano B.L., Gonzalez P., Rodríguez A.C., Herrero R., Schiller J.T., et al. Effect of bivalent human papillomavirus vaccination on pregnancy outcomes: long term observational follow-up in the Costa Rica HPV Vaccine Trial. *BMJ*. 2015; 351:h4358.
6. Wiesen A.R. Relationship Between Prepregnancy Anthrax Vaccination and Pregnancy and Birth Outcomes Among US Army Women. *JAMA*. 2002; 287(12):1556–60.
7. Catherino W.H., Levi A., Kao T.C., Leondires M.P., McKeeby J., Segars J.H. Anthrax vaccine does not affect semen parameters, embryo quality, or pregnancy outcome in couples with a vaccinated male military service member. *Fertil Steril*. 2005; 83(2):480–3.
8. Carp H.J.A., Selmi C., Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmun*. 2012; 38(2–3):266–74.

9. Perricone C., Colafrancesco S., Mazor R.D., Soriano A., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun.* 2013; 47:1–16.
10. Kanduc D. Peptide cross-reactivity the original sin of vaccines. *Front Biosci.* 2012; 4(4):1393–1401.
11. Bentov Y., Beharier O., Moav-Zafrir A., Kabessa M., Godin M., Greenfield C.S., et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS–CoV-2 infection or BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Hum Reprod.* 2021; 36(9):2506–13.
12. Orvieto R., Noach-Hirsh M., Segev-Zahav A., Haas J., Nahum R., Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reprod Biol Endocrinol.* 2021; 19(1):69.
13. Долгушина Н.В., Драпкина Ю.С., Кречетова Л.В., Иванец Т.Ю., Менжинская И.В., Гус А.И., и др. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2021; 7:81–6.
14. Драпкина Ю.С., Долгушина Н.В., Шатылко Т.В., Николаева М.А., Менжинская И.В., Иванец Т.Ю., и др. Вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) не оказывает негативного влияния на сперматогенез у мужчин. *Акушерство и гинекология.* 2021; 7:88–94.
15. Lifshitz D., Haas J., Lebovitz O., Raviv G., Orvieto R., Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine detrimentally affect male fertility, as reflected by semen analysis? *Reprod Biomed Online.* 2022; 44(1):145–9.
16. Gonzalez D.C., Nassau D.E., Khodamoradi K., Ibrahim E., Blachman-Braun R., Ory J., et al. Sperm Parameters Before and After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA.* 2021; 326(3):273–4.
17. Carto C., Nackeeran S., Ramasamy R. COVID-19 vaccination is associated with a decreased risk of orchitis and/or epididymitis in men. *Andrologia.*

- 2021; 54(2):e14281.
18. Safrai M., Herzberg S., Imbar T., Reubinoff B., Dior U., Ben-Meir A. The BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine does not impair sperm parameters. *Reprod Biomed Online*. 2022; 44(4):685–8.
  19. Edelman A., Boniface E.R., Benhar E., Han L., Matteson K.A., Favaro C., et al. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S. Cohort. *Obstet Gynecol*. 2022; 139(4):481–9.
  20. Mohr-Sasson A., Haas J., Abuhasira S., Sivan M., Doitch Amdurski H., Dadon T., et al. The effect of Covid-19 mRNA vaccine on serum anti-Müllerian hormone levels. *Hum Reprod*. 2022; 37(3):534–41.
  21. Aharon D., Lederman M., Ghofranian A., Hernandez-Nieto C., Canon C., Hanley W., et al. In Vitro Fertilization and Early Pregnancy Outcomes After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination. *Obstet Gynecol*. 2022; Publish Ah.
  22. Елагин В.В., Адамян Л.В., Вечорко В.И., Дорошенко Д.А., Дашко А.А., Филиппов О.С., и др. Вакцинация против COVID-19 и репродуктивное здоровье мужчин (предварительные данные). *Проблемы репродукции*. 2021; 27(4):17–21.
  23. Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021)” (утв. Минздравом России). 245 С.
  24. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*. 2020; 395(10223):507–13.
  25. WorldoMeter. <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-age-sex-demographics/>.
  26. Zhao J., Yang Y., Huang H., Li D., Gu D., Lu X., et al. Relationship between

- the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clin Infect Dis.* 2020; 19(1):54–63.
27. Patanavanich R., Glantz S.A. Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020; 22(9):1653–1656.
  28. Долгушин Г.О., Романов А.Ю. Влияние SARS-COV-2 на репродукцию человека. *Акушерство и гинекология.* 2020; (11):6–12.
  29. Chan J.F.-W., Kok K.-H., Zhu Z., Chu H., To K.K.-W., Yuan S., et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1):221–36.
  30. Paraskevis D., Kostaki E.G., Magiorkinis G., Panayiotakopoulos G., Sourvinos G., Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol.* 2020; 79:104212.
  31. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (London, England).* 2020; 395(10224):565–74.
  32. Infantino M., Damiani A., Gobbi F.L., Grossi V., Lari B., Macchia D., et al. Serological Assays for SARS-CoV-2 Infectious Disease: Benefits, Limitations and Perspectives. *Isr Med Assoc J.* 2020; 22(4):203–10.
  33. Kirchdoerfer R.N., Cottrell C.A., Wang N., Pallesen J., Yassine H.M., Turner H.L., et al. Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein. *Nature.* 2016; 531(7592):118–21.
  34. Ashour H.M., Elkhatib W.F., Rahman M.M., Elshabrawy H.A. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens.* 2020; 9(3):186.
  35. Choi W.-Y. Mortality Rate of Patients with COVID-19 Based on Underlying Health Conditions. *Disaster Med Public Health Prep.* 2021; :1–6.

36. Yang J., Hu J., Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021; 93(1):257–261.
37. Cooling L. Blood Groups in Infection and Host Susceptibility. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(3):801–70.
38. Lee B., Dickson D.M., DeCamp A.C., Ross Colgate E., Diehl S.A., Uddin M.I., et al. Histo-Blood Group Antigen Phenotype Determines Susceptibility to Genotype-Specific Rotavirus Infections and Impacts Measures of Rotavirus Vaccine Efficacy. *J Infect Dis.* 2018; 217(9):1399–407.
39. Cheng Y., Cheng Y., Cheng G., Chui C.H., Lau F.Y., Chan P.K.S., et al. ABO blood group and susceptibility to severe acute respiratory syndrome. *JAMA.* 2005; 293(12):1450–1.
40. Guillon P., Clément M., Sébille V., Rivain J.-G., Chou C.-F., Ruvoën-Clouet N., et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology.* 2008; 18(12):1085–93.
41. Belokrinitskaya T.E., Artymuk N. V., Filippov O.S., Shifman E.M. Dynamics of the epidemic process and the course of the COVID-19 in pregnant women of the Far Eastern and Siberian Federal Districts. *J Mod Oncol.* 2020; 22(5):6–11.
42. Jamieson D.J., Theiler R.N., Rasmussen S.A. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(11):1638–43.
43. Silasi M., Cardenas I., Kwon J.Y., Racicot K., Aldo P., Mor G. Viral Infections During Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2015; 73(3):199–213.
44. Levy A., Yagil Y., Bursztyn M., Barkalifa R., Scharf S., Yagil C. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2008; 295(6):1953–61.
45. Yang J., Zheng Y., Gou X., Pu K., Chen Z. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94(March):91–5.



46. Rasmussen S.A., Smulian J.C., Lednicky J.A., Wen T.S., Jamieson D.J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know *Sonja. Close Encount Microb Kind.* 2020; (May):185–96.
47. Huang C., Wang Y., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(20):497–506.
48. Khalil A., Hill R., Ladhani S., Pattisson K., O'Brien P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in pregnancy: symptomatic pregnant women are only the tip of the iceberg. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(2):296–7.
49. Sutton D., Fuchs K., D'Alton M., Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med.* 2020; 382(22):2163–4.
50. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S., et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2021; 31(5):1–16.
51. Diriba K., Awulachew E., Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020; 25(1):39.
52. Mascio D. Di, Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D. Systematic Review Outcome of coronavirus spectrum infections. *Elsevier.* 2020; 2(2):100107.
53. Allotey J., Stallings E., Bonet M., Yap M., Chatterjee S., Kew T., et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: Living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020; 370:m3320.
54. Capobianco G., Saderi L., Aliberti S., Mondoni M., Piana A., Dessole F., et al. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis.

- Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020; 252:543–58.
55. Gatta A.N. Della, Rizzo R., Pilu G., Simonazzi G. Coronavirus Disease 2019 during Pregnancy: A Systematic Review of Reported Cases. *Obstet Gynecol Surv.* 2020; 75(12):720–2.
  56. Chen S., Yao Y., Luo Y., Mao Y., Liu H., Du H., et al. Effect of the time for embryo transfer from oocyte retrieval on clinical outcomes in freeze-all cycles: a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet.* 2020; 301(1):303–8.
  57. Zhu H., Wang L., Fang C., Peng S., Zhang L., Chang G., et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020; 9(1):51–60.
  58. Yan J., Guo J., Fan C., Juan J., Yu X., Li J., et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(1):151–6.
  59. Alzamora M.C., Paredes T., Caceres D., Webb C.M., Webb C.M., Valdez L.M., et al. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol.* 2020; 37(8):861–5.
  60. Zeng L., Xia S., Yuan W., Yan K., Xiao F., Shao J., et al. Neonatal Early-Onset Infection with SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020; 174(7):722–5.
  61. Fenizia C., Biasin M., Cetin I., Vergani P., Mileto D., Spinillo A., et al. Analysis of SARS-CoV-2 vertical transmission during pregnancy. *Nat Commun.* 2020; 11(1):5128.
  62. Li M., Chen L., Zhang J., Xiong C., Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. *PLoS One.* 2020; 15(4):e0230295.
  63. Liu D., Li L., Zheng D., Wang J., Yang L., Zheng C., et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes. *Am J Roentgenol.* 2020; 215(1):127–32.
  64. Schwartz D.A. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their

- newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: Maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; 144(7):799–805.
65. Van Noord-Zaadstra B.M., Looman C.W.N., Alsbach H., Habbema J.D.F., Te Velde E.R., Karbaat J. Delaying childbearing: Effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *Br Med J.* 1991; 302(6789):1361–5.
  66. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril.* 1957; 8(1):89–97.
  67. Schwartz D., Mayaux M.J. Female Fecundity as a Function of Age. *N Engl J Med.* 1982; 306(7):404–6.
  68. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр ВРТ. Отчет за 2019 год. Санкт-Петербург 2021. - 54 С.
  69. Te Velde E.R., Scheffer G.J., Dorland M., Broekmans F.J., Fauser B.C.J.M. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cell Endocrinol.* 1998; 145(1–2):67–73.
  70. Hansen K.R., Hodnett G.M., Knowlton N., Craig L.B. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril.* 2011; 95(1):170–5.
  71. Dewailly D., Andersen C.Y., Balen A., Broekmans F., Dilaver N., Fanchin R., et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(3):370–85.
  72. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протокол лечения). Минздрав России; 2019. С. 99.
  73. Muttukrishna S., McGarrigle H., Wakim R., Khadum I., Ranieri D.M., Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: Predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2005; 112(10):1384–90.
  74. Van Rooij I.A.J., Broekmans F.J.M., Scheffer G.J., Looman C.W.N.,

- Habbema J.D.F., De Jong F.H., et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: A longitudinal study. *Fertil Steril*. 2005; 83(4):979–87.
75. Haadsma M.L., Bukman A., Groen H., Roeloffzen E.M.A., Groenewoud E.R., Heineman M.J., et al. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod*. 2007; 22(7):1925–31.
76. Hendriks D.J., Mol B.W.J., Bancsi L.F.J.M.M., Te Velde E.R., Broekmans F.J.M. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: A meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril*. 2005; 83(2):291–301.
77. Lee M.M., Donahoe P.K. Mullerian inhibiting substance: A gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev*. 1993; 14(2):152–64.
78. Roberts V.J., Barth S., El-Roeiy A., Yen S.S.C. Acids and Proteins in Ovarian Follicles. *Expr Inhibin/Activin Subunits Follistatin Messenger Ribonucleic Acids Proteins Ovarian Follicles Corpus Luteum Dur Hum Menstrual Cycle*. 2015; 79(5):1–6.
79. Santoro N., Isaac B., Neal-Perry G., Adel T., Weingart L., Nussbaum A., et al. Impaired Folliculogenesis and Ovulation in Older Reproductive Aged Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(11):5502–9.
80. Scott R. Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Int J Gynecol Obstet*. 1999; 64(3):337–46.
81. Kwee J., McDonnell J., Lambalk C.B., Schoemaker J. Intercycle variability of ovarian reserve tests: Results of a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2004; 19(3):590–5.
82. Esposito M.A., Coutifaris C., Barnhart K.T. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod*. 2002; 17(1):118–23.

83. Steiner A.Z., Pritchard D., Stancyk F.Z., Kesner J.S., Meadiws J.W., Herring A.H., et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Reproductive Age Women. *Physiol Behav.* 2017; 176(1):139–48.
84. Evers J.L.H., Slaats P., Land J.A., Dumoulin J.C.M., Dunselman G.A.J. Elevated levels of basal estradiol-17 $\beta$  predict poor response in patients normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1998; 69(6):1010–4.
85. Broekmans F.J., Kwee J., Hendriks D.J., Mol B.W., Lambalk C.B. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update.* 2006; 12(6):685–718.
86. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020; 46(4):586–90.
87. Li M.-Y., Li L., Zhang Y., Wang X.-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis poverty.* 2020; 9(1):45.
88. Wang Z., Xu X. scRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells. *Cells.* 2020; 9(4):920.
89. Liu X., Chen Y., Tang W., Zhang L., Chen W., Yan Z., et al. Single-cell transcriptome analysis of the novel coronavirus (SARS-CoV-2) associated gene ACE2 expression in normal and non-obstructive azoospermia (NOA) human male testes. *Sci China Life Sci.* 2020; 63(7):1006–15.
90. Vaz-Silva J., Carneiro M.M., Ferreira M.C., Pinheiro S.V.B., Silva D.A., Silva A.L., et al. The Vasoactive Peptide Angiotensin-(1—7), Its Receptor Mas and the Angiotensin-converting Enzyme Type 2 are Expressed in the Human Endometrium. *Reprod Sci.* 2009; 16(3):247–56.

91. Valdés G., Neves L.A.A., Anton L., Corthorn J., Chacón C., Germain A.M., et al. Distribution of Angiotensin-(1-7) and ACE2 in Human Placentas of Normal and Pathological Pregnancies. *Placenta*. 2006; 27(2–3):200–7.
92. Wu Y.T., Liu C., Dong L., Zhang C.J., Chen Y., Liu J., et al. Viral Shedding of COVID-19 in Pregnant Women. *SSRN Electron J*. 2020; .
93. Jing Y., Run-Qian L., Hao-Ran W., Hao-Ran C., Ya-Bin L., Yang G., et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod*. 2020; 26(6):367–73.
94. Yan R., Zhang Y., Li Y., Xia L., Guo Y., Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* (80- ). 2020; 367(6485):1444–8.
95. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2):271-280.e8.
96. Wang X., Dhindsa R., Povysil G., Zoghbi A., Motelow J., Hostyk J. Transcriptional inhibition of host viral entry proteins as a therapeutic strategy for SARS-CoV- 2. *Preprints*. 2020; :2020030360.
97. Qi J., Zhou Y., Hua J., Zhang L., Bian J., Liu B. The scRNA-seq expression profiling of the receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 reveals human organs susceptible to COVID-19 infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(1):284.
98. Rajput S.K., Logsdon D.M., Kile B., Engelhorn H.J., Goheen B., Khan S., et al. Human eggs, zygotes, and embryos express the receptor angiotensin 1-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease 2 protein necessary for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *F&S Sci*. 2021; 2(1):33–42.
99. Chen W., Yuan P., Yang M., Yan Z., Kong S., Yan J., et al. SARS-CoV-2 Entry Factors: ACE2 and TMPRSS2 Are Expressed in Peri-Implantation

- Embryos and the Maternal–Fetal Interface. *Engineering*. 2020; 6(10):1162–9.
100. Wang K., Chen W., Zhang Z., Deng Y., Lian J.-Q., Du P., et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2020; 5(1):283.
  101. Guillot S., Delaval P., Brinchault G., Caulet-Maugendre S., Depince A., Lena H., et al. Increased extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) expression in pulmonary fibrosis. *Exp Lung Res*. 32(3–4):81–97.
  102. Smedts A.M., Lele S.M., Modesitt S.C., Curry T.E. Expression of an extracellular matrix metalloproteinase inducer (basigin) in the human ovary and ovarian endometriosis. *Fertil Steril*. 2006; 86(3):535–42.
  103. Li K., Nowak R.A. The role of basigin in reproduction. *Reproduction*. 2020; 159(2):97–109.
  104. Stanley K.E., Thomas E., Leaver M., Wells D. Coronavirus disease-19 and fertility: viral host entry protein expression in male and female reproductive tissues. *Fertil Steril*. 2020; 114(1):33–43.
  105. Cui P., Chen Z., Wang T., Dai J., Zhang J., Ding T., et al. Clinical features and sexual transmission potential of SARS-CoV-2 infected female patients: a descriptive study in Wuhan, China. *medRxiv*. 2020; :02.26.20028225.
  106. Scorzolini L., Corpolongo A., Castilletti C., Lalle E., Mariano A., Nicastrì E. Comment of the potential risks of sexual and vertical transmission of Covid-19 infection. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(16):2298.
  107. Demirel C., Tulek F., Celik H.G., Donmez E., Tuysuz G., Gökcan B. Failure to Detect Viral RNA in Follicular Fluid Aspirates from a SARS-CoV-2-Positive Woman. *Reprod Sci*. 2021; 28(8):2144–6.
  108. Barragan M., Guillén J.J., Martín-Palomino N., Rodríguez A., Vassena R. Undetectable viral RNA in oocytes from SARS-CoV-2 positive women. *Hum Reprod*. 2021; 36(2):390–4.
  109. Sengupta P., Leisegang K., Agarwal A. The impact of COVID-19 on the

- male reproductive tract and fertility: A systematic review. *Arab J Urol*. 2021; 19(3):423–36.
110. Wang M., Yang Q., Ren X., Hu J., Li Z., Long R., et al. Investigating the impact of asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection on female fertility and in vitro fertilization outcomes: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2021; 38:101013.
111. Li K., Chen G., Hou H., Liao Q., Chen J., Bai H., et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online*. 2021; 42(1):260–7.
112. Ding T., Wang T., Zhang J., Cui P., Chen Z., Zhou S., et al. Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Front Med*. 2021; 8:635255.
113. Plotkin S.A. Vaccines, vaccination, and vaccinology. *J Infect Dis*. 2003; 187(9):1349–59.
114. World Health Organization (WHO). Module 2: types of vaccine and adverse reactions. *WHO Vaccine Saf Basics*. 2013; :38–60.
115. Loomis R.J., Johnson P.R. Emerging vaccine technologies. *Vaccines*. 2015; 3(2):429–47.
116. Lee J., Arun Kumar S., Jhan Y.Y., Bishop C.J. Engineering DNA vaccines against infectious diseases. *Acta Biomater*. 2018; 80(January):31–47.
117. Goryaev A.A., Savkina M. V., Obukhov Y.I., Merkulov V.A., Olefir Y. V. DNA and RNA Vaccines: Current Status, Quality Requirements and Specific Aspects of Preclinical Studies. *Bioprep Prev Diagnosis, Treat*. 2019; 19(2):72–80.
118. Pellegrino P., Clementi E., Radice S. On vaccine’s adjuvants and autoimmunity: Current evidence and future perspectives. *Autoimmun Rev*. 2015; 14(10):880–8.
119. Nathanson N., Langmuir A.D. The cutter incident. *Am J Epidemiol*. 1995;



- 142(2):109–40.
120. Roth J.A. Mechanistic bases for adverse vaccine reactions and vaccine failures. In: *Advances in Veterinary Medicine*. 1999. p. 681–700.
  121. Shah K., Nathanson N. Human exposure to SV40: Review and comment. *Am J Epidemiol*. 1976; 103(1):1–12.
  122. Stratton K., Ford A., Rusch E., Clayton E.W. Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. Washington, USA: National Academies Press; 2012. 894 p.
  123. Roth J.A., Kaeberle M.L. Suppression of neutrophil and lymphocyte function induced by a vaccinal strain of bovine viral diarrhea virus with and without the administration of ACTH. *Am J Vet Res*. 1983; 44(12):2366–72.
  124. McNeil M.M., DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(2):463–72.
  125. Jaume M., Yip M.S., Kam Y.W., Cheung C.Y., Kien F., Roberts A., et al. SARS CoV subunit vaccine: Antibody-mediated neutralisation and enhancement. *Hong Kong Med J*. 2012; 18(SUPP2):31–6.
  126. Guimarães L.E., Baker B., Perricone C., Shoenfeld Y. Vaccines, adjuvants and autoimmunity. *Pharmacol Res*. 2015; 100(January):190–209.
  127. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. “ASIA” - autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J Autoimmun*. 2011; 36(1):4–8.
  128. Carvalho J.F., Barros S.M., Branco J.C., Fonseca J.E. Asia or Shoenfeld’s syndrome: highlighting different perspectives for diffuse chronic pain. *Acta Reumatol Port*. 36(1):10–2.
  129. Meroni P.L. Autoimmune or auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA): old truths and a new syndrome? *J Autoimmun*. 2011; 36(1):1–3.
  130. McGarvey P.B., Suzek B.E., Baraniuk J.N., Rao S., Conkright B., Lababidi S., et al. In silico analysis of autoimmune diseases and genetic relationships to vaccination against infectious diseases. *BMC Immunol*. 2014; 15:61.

131. Segal Y., Dahan S., Sharif K., Bragazzi N.L., Watad A., Amital H. The value of Autoimmune Syndrome Induced by Adjuvant (ASIA) - Shedding light on orphan diseases in autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(5):440–8.
132. Watad A., Bragazzi N.L., McGonagle D., Adawi M., Bridgwood C., Damiani G., et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) demonstrates distinct autoimmune and autoinflammatory disease associations according to the adjuvant subtype: Insights from an analysis of 500 cases. *Clin Immunol.* 2019; 203:1–8.
133. Wang B., Shao X., Wang D., Xu D., Zhang J. Vaccinations and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2017; 16(7):756–65.
134. Перминова С.Г. Бесплодие у женщин с аутоиммунной патологией щитовидной железы. *Медицинский совет.* 2012; 7:40–4.
135. Cruz-Tapias P., Blank M., Anaya J.M., Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2012; 24(4):389–93.
136. Zivkovic I., Stojanovic M., Petrusic V., Inic-Kanada A., Dimitrijevic L. Induction of APS after TTd Hyper-Immunization has a Different Outcome in BALB/c and C57BL/6 Mice. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 65(5):492–502.
137. Gharavi A.E., Pierangeli S.S., Espinola R.G., Liu X., Colden-Stanfield M., Harris E.N. Antiphospholipid antibodies induced in mice by immunization with a cytomegalovirus-derived peptide cause thrombosis and activation of endothelial cells in vivo. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(2):545–52.
138. Ярилин А.А. Иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 752 С.
139. Fénelon P., Gobert B., Carré Y., Barbarino-Monnier P., Hiéronimus S. Polycystic ovary syndrome in autoimmune disease. *Lancet.* 1999; 353(9171):2210.
140. Forges T., Monnier-Barbarino P., Faure G.C., Béné M.C. Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology. *Hum Reprod Update.* 2004;

- 10(2):163–75.
141. Geva E., Amit A., Lerner-Geva L., Lessing J.B. Autoimmunity and reproduction. *Fertil Steril.* 1997; 67(4):599–611.
  142. Matarese G., De Placido G., Nikas Y., Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: Natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med.* 2003; 9(5):223–8.
  143. Reimand K., Talja I., Metsküla K., Kadastik Ü., Matt K., Uibo R. Autoantibody studies of female patients with reproductive failure. *J Reprod Immunol.* 2001; 51(2):167–76.
  144. Coulam C.B., Ryan R.J. Premature menopause: I. Etiology. *Am J Obstet Gynecol.* 1979; 133(6):639–43.
  145. Vallotton M.B., Forbes A.P. Antibodies to cytoplasm of ova. *Lancet.* 1996; 15(17):4469–76.
  146. de Moraes-Ruehsen M., Jones G.S. Premature ovarian failure. *Fertil Steril.* 1967; 18(4):440–61.
  147. Coulam C.B., Adamson S.C., Annegers J.F. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986; 67(4):604–606.
  148. Damewood M.D., Zacur H.A., Hoffman G.J., Rock J.A. Circulating antiovarian antibodies in premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986; 68(6):850–854.
  149. Luborsky J.L., Visintin I., Boyers S., Asari T., Caldwell B., Decherney A. Ovarian antibodies detected by immobilized antigen immunoassay in patients with premature ovarian failure. *Obstet Gynecol Surv.* 1990; 45(6):392–4.
  150. Yan G., Schoenfeld D., Penney C., Hurxthal K., Taylor A., Faustman D. Identification of premature ovarian failure patients with underlying autoimmunity. 2000; 9(3):275–87.
  151. Pires E.S., Meherji P.K., Vaidya R.R., Parikh F.R., Ghosalkar M.N., Khole V. V. Specific and sensitive immunoassays detect multiple anti-ovarian antibodies in women with infertility. *J Histochem Cytochem.* 2007;

- 55(12):1181–90.
152. Zou S.H., Zhang P., Song D.-P., Li B., Wu R.-Y. Impact of antiovarian antibodies (AOA) on ovarian responsiveness in vitro fertilization and embryo transfer. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008; 29(6):949–952.
  153. Pires E.S., Parikh F.R., Mande P. V., Uttamchandani S.A., Savkar S., Khole V. V. Can anti-ovarian antibody testing be useful in an IVF-ET clinic? *J Assist Reprod Genet.* 2011; 28(1):55–64.
  154. Kajino T., McIntyre J.A., Page Faulk W., Cai D.S., David Billington W. Antibodies to trophoblast in normal pregnant and secondary aborting women. *J Reprod Immunol.* 1988; 14(3):267–82.
  155. Tedesco F., Pausa M., Nardon E., Narchi G., Bulla R., Livi C., et al. Prevalence and biological effects of anti-trophoblast and anti-endothelial cell antibodies in patients with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol.* 1997; 38(3):205–11.
  156. Rogenhofer N., Ochsenkühn R., Von Schönfeldt V., Assef R.B., Thaler C.J. Antitrophoblast antibodies are associated with recurrent miscarriages. *Fertil Steril.* 2012; 97(2):361–6.
  157. von Schönfeldt V., Rogenhofer N., Ruf K., Thaler C.J., Jeschke U. Sera of patients with recurrent miscarriages containing anti-trophoblast antibodies (ATAB) reduce hCG and progesterone production in trophoblast cells in vitro. *J Reprod Immunol.* 2016; 117:52–6.
  158. Zou S.-H., Yang Z.-Z., Zhang P., Song D.-P., Li B., Wu R.-Y., et al. Autoimmune disorders affect the in vitro fertilization outcome in infertile women. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2008; 14(4):343–6.
  159. Bronson R.A., McLaren A. Transfer to the mouse oviduct of eggs with and without the zona pellucida. *J Reprod Fertil.* 1970; 22(1):129–37.
  160. Wassarman P.M. The Biology and Chemistry of Fertilization. *Science* (80- ). 1987; 235(4788):553–60.
  161. Kelkar R.L., Meherji P.K., Kadam S.S., Gupta S.K., Nandedkar T.D.

- Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. *J Reprod Immunol.* 2005; 66(1):53–67.
162. Koyama K., Hasegawa A., Mochida N., Calongos G. Follicular dysfunction induced by autoimmunity to zona pellucida. *Reprod Biol.* 2005; 5(3):269–78.
  163. Kamada M., Daitoh T., Mori K., Maeda N., Hirano K., Irahara M., et al. Etiological implication of autoantibodies to zona pellucida in human female infertility. *Am J Reprod Immunol.* 1992; 28(2):104–9.
  164. Takamizawa S., Shibahara H., Shibayama T., Suzuki M. Detection of antizona pellucida antibodies in the sera from premature ovarian failure patients by a highly specific test. *Fertil Steril.* 2007; 88(4):925–32.
  165. Wood D.M., Liu C., Dunbar B.S. Effect of Alloimmunization and Heteroimmunization with Zonae Pellucidae on Fertility in Rabbits. *Biol Reprod.* 1981; 25(2):439–50.
  166. Skinner S.M., Mills T., Kirchick H.J., Dunbar B.S. Immunization with Zona Pellucida Proteins Results in Abnormal Ovarian Follicular Differentiation and Inhibition of Gonadotropin-Induced Steroid Secretion. *Endocrinology.* 1984; 115(6):2418–32.
  167. Calongos G., Hasegawa A., Komori S., Koyama K. Harmful effects of anti-zona pellucida antibodies in folliculogenesis, oogenesis, and fertilization. *J Reprod Immunol.* 2009; 79(2):148–55.
  168. Platia M.P., Bloomquist G., Williams R.F., Hodgen G.D. Refractoriness to gonadotropin therapy: how to distinguish ovarian failure versus pseudoovarian resistance caused by neutralizing antibodies. *Fertil Steril.* 1984; 42(5):779–84.
  169. Westhoff W.E., Slootstra J.W., Puijk W.C., Van Leeuwen L., Schaaper W.M.M., Oonk H.B., et al. In Vitro Inhibition of the Biological Activity of Follicle-Stimulating Hormone by Anti-Peptide Antisera Representing the Human Follicle-Stimulating Hormone  $\beta$  Subunit Sequence 33–53. *Biol*

- Reprod. 1997; 56(2):460–8.
170. Ferro V.A., Stimson W.H. Fertility-Disrupting Potential of Synthetic Peptides Derived from the  $\beta$ -Subunit of Follicle-Stimulating Hormone. *Am J Reprod Immunol.* 1998; 40(3):187–97.
171. Meyer W.R., Lavy G., DeCherney A.H., Visintin I., Economy K., Luborsky J.L. Evidence of gonadal and gonadotropin antibodies in women with a suboptimal ovarian response to exogenous gonadotropin. *Obstet Gynecol.* 1990; 75(5):795–9.
172. Gobert B., Jolivet-Reynaud C., Dalbon P., Barbarino-Monnier P., Faure G.C., Jolivet M., et al. An immunoreactive peptide of the FSH involved in autoimmune infertility. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 289(4):819–24.
173. Haller K., Mathieu C., Rull K., Matt K., Béné M.C., Uibo R. IgG, IgA and IgM antibodies against FSH: Serological markers of pathogenic autoimmunity or of normal immunoregulation? *Am J Reprod Immunol.* 2005; 54(5):262–9.
174. Csapo A., Dray F., Erdos T. The Biological Effects of Injected Antibodies to Estradiol-17 $\beta$  and to Progesterone in Pregnant Rats. *Endocrinology.* 1975; 97(3):603–14.
175. French L.R. Effects of Antibodies to Progesterone on Early Pregnancy in Rabbits. *Biol Reprod.* 1977; 16(3):363–9.
176. Whyte A., Wang M.W., King I.S., Heap R.B. Biotinylated anti-progesterone monoclonal antibodies specifically target the uterine epithelium and block implantation in the mouse. *J Reprod Immunol.* 1992; 21(2):127–38.
177. Гладкова К.А., Менжинская И.В., Сухих Г.Т., Сидельникова В.М. Роль сенсibilизации к прогестерону в клинике привычного невынашивания беременности. *Проблемы репродукции.* 2007; 13(6):95–8.
178. Мандрыкина Ж.А., Менжинская И.В., Озерова Р.И., Пора Л.С., Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т. Аутосенсibilизация к гормонам при

- невынашивании беременности. *Акушерство и гинекология*. 2009; (6):14–6.
179. Verma I., Juneja S., Sood R., Kaur S. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012; 2(1):17–9.
180. Korevaar T.I.M., Mínguez-Alarcón L., Messerlian C., De Poortere R.A., Williams P.L., Broeren M.A., et al. Association of Thyroid Function and Autoimmunity with Ovarian Reserve in Women Seeking Infertility Care. *Thyroid*. 2018; 28(10):1349–58.
181. Chai J., Yeung W.Y.T., Lee C.Y. V., Li H.W.R., Ho P.C., Ng H.Y.E. Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014; 80(1):122–7.
182. Sakar M.N., Unal A., Atay A.E., Zebitay A.G., Verit F.F., Demir S., et al. Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction? <http://dx.doi.org/103109/0144361520151049253>. 2015; 36(2):213–7.
183. Busnelli A., Paffoni A., Fedele L., Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis in the English language literature on IVF/ICSI outcome in women. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(6):775–90.
184. Thangaratinam S., Tan A., Knox E., Kilby M.D., Franklyn J., Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011; 342:d2616.
185. Sen A., Kushnir V.A., Barad D.H., Gleicher N. Endocrine autoimmune diseases and female infertility. *Nat Rev Endocrinol* 2013 101. 2013; 10(1):37–50.
186. Artini P.G., Uccelli A., Papini F., Simi G., Di Bernardino O.M., Ruggiero M., et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid

- autoimmunity. <http://dx.doi.org/103109/095135902012705391>. 2012; 29(1):36–41.
187. Monteleone P., Parrini D., Faviana P., Carletti E., Casarosa E., Uccelli A., et al. Female Infertility Related to Thyroid Autoimmunity: The Ovarian Follicle Hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 66(2):108–14.
188. Chen X., Moa M.-L., Huang C.-Y., Diao L.-H., Li G.-G., Li Y.-Y., et al. Association of serum autoantibodies with pregnancy outcome of patients undergoing first IVF/ICSI treatment: A prospective cohort study. *J Reprod Immunol*. 2017; 122:14–20.
189. Lee Y.L., Ng H.P., Lau K.S., Liu W.M., O W.S., Yeung W.S.B., et al. Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating TPO autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model. *Fertil Steril*. 2009; 91(5):2104–9.
190. Diana T., Olivo P.D., Kahaly G.J. Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies. *Horm Metab Res*. 2018; 50(12):853–862.
191. Abeillon-Du Payrat J., Chikh K., Bossard N., Bretones P., Gaucherand P., Claris O., et al. Predictive value of maternal second-generation thyroid-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171(4):451–60.
192. McKenzie J.M., Zakarija M. Fetal and Neonatal Hyperthyroidism and Hypothyroidism due to Maternal TSH Receptor Antibodies. <https://home.liebertpub.com/thy>. 2009; 2(2):155–9.
193. Toulis K.A., Goulis D.G., Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Negro R., Tarlatzis B.C., et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: A meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162(4):643–52.
194. Toulis K.A., Goulis D.G., Venetis C.A., Kolibianakis E.M., Tarlatzis B.C., Papadimas I. Thyroid autoimmunity and miscarriages: The corpus luteum hypothesis. *Med Hypotheses*. 2009; 73(6):1060–2.



195. Csapo A.I., Pulkkinen M.O., Ruttner B., Sauvage J.P., Wiest W.G. The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1972; 112(8):1061–7.
196. Datta M., Roy P., Banerjee J., Bhattacharya S. Thyroid hormone stimulates progesterone release from human luteal cells by generating a proteinaceous factor. *J Endocrinol.* 1998; 158(3):319–25.
197. D’Ippolito S., Meroni P.L., Koike T., Veglia M., Scambia G., Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: A recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev.* 2014; 13(9):901–8.
198. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Баймурадова С.М., Долгушина Н.В., Юдаева Л.С., Хизроева Д.Х., и др. Антифосфолипидный синдром - иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии. Москва: Триада-Х; 2007. 456 С.
199. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Решетняк Т.М., Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры антифосфолипидного синдрома. Часть I - антифосфолипидные антитела. *Научно-практическая ревматология.* 2009; (5):30–7.
200. Kwak-Kim J., Agcaoili M.S.L., Aleta L., Liao A., Ota K., Dambaeva S., et al. Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 69(6):596–607.
201. Pierangeli S.S., De Groot P.G., Dlott J., Favaloro E., Harris E.N., Lakos G., et al. “Criteria” aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, Texas, April 2010. *Lupus.* 2011; 20(2):182–90.
202. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. Москва: Триада-Х; 2005. 304 С.
203. Galarza-Maldonado C., Kourilovitch M.R., Pérez-Fernández O.M., Gaybor M., Cordero C., Cabrera S., et al. Obstetric antiphospholipid syndrome.

- Autoimmun Rev. 2012; 11(4):288–95.
204. Forastiero R. Multiple antiphospholipid antibodies positivity and antiphospholipid syndrome criteria re-evaluation. *Lupus*. 2014; 23(12):1252–4.
205. Ruffatti A., Tonello M., Cavazzana A., Bagatella P., Pengo V. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed antithrombotic therapy. *Thromb Res*. 2009; 123(3):482–7.
206. Katsuragawa H., Kanzaki H., Inoue T., Hirano T., Mori T., Rote N.S. Monoclonal antibody against phosphatidylserine inhibits in vitro human trophoblastic hormone production and invasion. *Biol Reprod*. 1997; 56(1):50–8.
207. Di Simone N., Meroni P.L., Del Papa N., Raschi E., Caliandro D., De Carolis S., et al. Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered  $\beta$ 2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum*. 2000; 43(1):140–50.
208. Castanon A., Pierre G., Willis R., Nigel Harris E., Papalardo E., Romay-Penabad Z., et al. Performance Evaluation and Clinical Associations of Immunoassays That Detect Antibodies to Negatively Charged Phospholipids Other Than Cardiolipin. *Am J Clin Pathol*. 2018; 149(5):401–11.
209. Yetman D.L., Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody panels and recurrent pregnancy loss: prevalence of anticardiolipin antibodies compared with other antiphospholipid antibodies. *Fertil Steril*. 1996; 66(4):540–6.
210. Sugi T., Katsunuma J., Izumi S. ichiro, McIntyre J.A., Makino T. Prevalence and heterogeneity of antiphosphatidylethanolamine antibodies in patients with recurrent early pregnancy losses. *Fertil Steril*. 1999; 71(6):1060–5.
211. Gris J.C., Quéré I., Sanmarco M., Boutiere B., Mercier E., Amiral J., et al. Antiphospholipid and antiprotein syndromes in non-thrombotic, non-autoimmune women with unexplained recurrent primary early foetal loss.

- The Nimes obstetricians and Haematologists Study - NOHA. *Thromb Haemost.* 2000; 84(2):228–36.
212. Sugi T., Matsubayashi H., Inomo A., Dan L., Makino T. Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004; 30(4):326–32.
213. Velayuthaprabhu S., Matsubayashi H., Sugi T., Nakamura M., Ohnishi Y., Ogura T., et al. A unique preliminary study on placental apoptosis in mice with passive immunization of anti-phosphatidylethanolamine antibodies and anti-factor XII antibodies. *Am J Reprod Immunol.* 2011; 66(5):373–84.
214. Matsuda J., Gotoh M., Saitoh N., Gohchi K., Tsukamoto M., Yamamoto T. Anti-annexin antibody in the sera of patients with habitual fetal loss or preeclampsia. *Thromb Res.* 1994; 75(1):105–6.
215. Ulander V.M., Stefanovic V., Masuda J., Suzuki K., Hiilesmaa V., Kaaja R. Plasma levels of annexins IV and V in relation to antiphospholipid antibody status in women with a history of recurrent miscarriage. *Thromb Res.* 2007; 120(6):865–70.
216. Sater M.S., Finan R.R., Mustafa F.E., Al-Khateeb G.M., Almawi W.Y. Anti-annexin V IgM and IgG autoantibodies and the risk of idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. *J Reprod Immunol.* 2011; 89(1):78–83.
217. Bećarević M. The IgG and IgM isotypes of anti-annexin A5 antibodies: relevance for primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 42(4):552–7.
218. Hunt B.J., Wu X.X., De Laat B., Arslan A.A., Stuart-Smith S., Rand J.H. Resistance to annexin A5 anticoagulant activity in women with histories for obstetrics antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(5):485.e17.
219. Žigon P., Čučnik S., Ambrožič A., Kveder T., Šemrl S.S., Rozman B., et al. Detection of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies and their potential diagnostic value. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013:724592.

220. Žigon P., Perdan Pirkmajer K., Tomšič M., Kveder T., Božič B., Sodin Šemrl S., et al. Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies Are Associated with Adverse Pregnancy Outcomes. *J Immunol Res.* 2015; 2015:975704.
221. Amengual O., Forastiero R., Sugiura-Ogasawara M., Otomo K., Oku K., Favas C., et al. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study. *Lupus.* 2017; 26(3):266–76.
222. Kitaori T., Sugiura-Ogasawara M., Oku K., Papisch W., Ebara T., Ozaki Y., et al. Determination of clinically significant tests for antiphospholipid antibodies and cutoff levels for obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2015; 24(14):1505–19.
223. Shoenfeld Y., Carp H.J.A., Molina V., Blank M., Cervera R., Balasch J., et al. Autoantibodies and Prediction of Reproductive Failure. *Am J Reprod Immunol.* 2006; 56(5–6):337–44.
224. Kaider A.S., Kaider B.D., Janowicz P.B., Roussev R.G. Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol.* 1999; 42(6):335–46.
225. Kutteh W.H., Yetman D.L. Effect of antiphospholipid antibodies in women undergoing in-vitro fertilization: role of heparin and aspirin. *Hum Reprod.* 1997; 12(6):1171–5.
226. Matsubayashi H., Sugi T., Arai T., Shida M., Kondo A., Suzuki T., et al. IgG-antiphospholipid antibodies in follicular fluid of IVF-ET patients are related to low fertilization rate of their oocytes. *Am J Reprod Immunol.* 2006; 55(5):341–8.
227. Hornstein M.D., Davis O.K., Massey J.B., Paulson R.J., Collins J.A. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2000; 73(2):330–3.
228. Khizroeva J., Makatsariya A., Bitsadze V., Makatsariya N., Khamani N. In vitro fertilization outcomes in women with antiphospholipid antibodies

- circulation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(12):1988–93.
229. Tan X., Ding J., Pu D., Wu J. Anti-phospholipid antibody may reduce endometrial receptivity during the window of embryo implantation. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021; 50(6):101912.
230. Краевая Е.Е., Долгушина Н.В., Менжинская И.В., Шпилюк М.А., Безнощенко О.С., Кречетова Л.В. Результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с персистенцией антифосфолипидных антител. *Акушерство и гинекология.* 2020; (4):97–103.
231. Wilson C., Elstein M., Eade O.E., Lloyd R., Wright R. Smooth-muscle antibodies in infertility. *Lancet (London, England).* 1975; 2(7947):1238–9.
232. Li Y., Wang Y., Ma Y., Lan Y., Jia C., Liang Y., et al. Investigation of the impact of antinuclear antibody on the outcome of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015; 54(6):742–8.
233. Kikuchi K., Shibahara H., Hirano Y., Kohno T., Hirashima C., Suzuki T., et al. Antinuclear antibody reduces the pregnancy rate in the first IVF-ET treatment cycle but not the cumulative pregnancy rate without specific medication. *Am J Reprod Immunol.* 2003; 50(4):363–7.
234. Ying Y., Zhong Y.P., Zhou C.Q., Xu Y.W., Ding C.H., Wang Q., et al. A further exploration of the impact of antinuclear antibodies on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol.* 2013; 70(3):221–9.
235. Ticconi C., Rotondi F., Veglia M., Pietropolli A., Bernardini S., Ria F., et al. Antinuclear Autoantibodies in Women with Recurrent Pregnancy Loss. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 64(6):384–92.
236. dos Santos F.C., Ignacchiti M.L., Rodrigues B., Velarde L.G., Levy R.A., de Jesús G.R., et al. Premature rupture of membranes - A cause of foetal complications among lupus: A cohort study, systematic review and meta-

- analysis. *Lupus*. 2021; 30(13):2042–53.
237. Aringer M., Costenbader K., Daikh D., Brinks R., Mosca M., Ramsey-Goldman R., et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(9):1151–9.
238. Reichlin M. Cellular dysfunction induced by penetration of autoantibodies into living cells: cellular damage and dysfunction mediated by antibodies to dsDNA and ribosomal P proteins. *J Autoimmun*. 1998; 11(5):557–61.
239. Zack D.J., Stempniak M., Wong A.L., Taylor C., Weisbart R.H. Mechanisms of cellular penetration and nuclear localization of an anti-double strand DNA autoantibody. | *The Journal of Immunology*. Am Assoc Immunol Inc. 1996; 157:2082–8.
240. Gleicher N., El-Roeiy A., Confino E., Friberg J. Reproductive failure because of autoantibodies: Unexplained infertility and pregnancy wastage. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160(6):1376–85.
241. Blumenfeld Z., Halachmi S., Peretz B.A., Shmuel Z., Golan D., Makler A., et al. Premature ovarian failure—the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. *Fertil Steril*. 1993; 59(4):750–5.
242. Fan J., Zhong Y., Chen C. Impacts of Anti-dsDNA Antibody on In Vitro Fertilization-Embryo Transfer and Frozen-Thawed Embryo Transfer. *J Immunol Res*. 2017; 2017:8596181.
243. Veenbergen S., Kozmar A., van Daele P.L.A., Schreurs M.W.J. Autoantibodies in Sjögren’s syndrome and its classification criteria. *J Transl Autoimmun*. 2022; 5:100138.
244. Brucato A., Cimaz R., Caporali R., Ramoni V., Buyon J. Pregnancy Outcomes in Patients with Autoimmune Diseases and Anti-Ro/SSA Antibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011; 40(1):27.
245. Motta M., Rodriguez-Perez C., Tincani A., Lojacono A., Chirico G. Outcome of infants from mothers with anti-SSA/Ro antibodies. *J Perinatol*. 2007;

- 27(5):278–83.
246. Xiao G.-Q., Qu Y., Hu K., Boutjdir M. Down-regulation of L-type calcium channel in pups born to 52 kDa SSA/Ro immunized rabbits. *FASEB J.* 2001; 15(9):1539–45.
247. Менжинская И.В., Ходжаева З.С., Бокерия Е.Л., Клименченко Н.И., Потапова А.А., Ванько Л.В., et al. Клинико-диагностическое значение аутоантител к экстрагируемым ядерным антигенам у беременных с брадиаритмией плода. *Акушерство и гинекология.* 2020; 7:53–60.
248. Бокерия Е.Л. Перинатальная кардиология: настоящее и будущее. Часть II: нарушение ритма сердца и проводимости. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019; 64(4):6–10.
249. Salomonsson S., Sonesson S.E., Ottosson L., Muhallab S., Olsson T., Sunnerhagen M., et al. Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med.* 2005; 201(1):11.
250. Strandberg L.S., Cui X., Rath A., Liu J., Silverman E.D., Liu X., et al. Congenital Heart Block Maternal Sera Autoantibodies Target an Extracellular Epitope on the  $\alpha$ 1G T-Type Calcium Channel in Human Fetal Hearts. *PLoS One.* 2013; 8(9):e72668.
251. Wainwright B., Bhan R., Trad C., Cohen R., Saxena A., Buyon J., et al. Autoimmune-mediated congenital heart block. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020; 64:41–51.
252. Enjuanes L., Zuñiga S., Castaño-Rodríguez C., Gutierrez-Alvarez J., Canton J., Sola I. Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. In 2016. p. 245–86.
253. Zhou Y., Jiang S., Du L. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine HHS Public Access. *Expert Rev Vaccines.* 2018; 17(8):677–86.
254. Письмо Минздрава России от 22.12.2021 N 30-4/И/2-21694 О направлении актуализированных временных методических

- рекомендаций "Порядок проведения вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19)."
255. Haller K., Salumets A., Uibo R. Anti-FSH antibodies associate with poor outcome of ovarian stimulation in IVF. *Reprod Biomed Online*. 2008; 16(3):350–5.
  256. Geva E., Vardinon N., Lessing J.B., Lerner-Geva L., Azem F., Yovel I., et al. Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: A prospective study in an in-vitro fertilization-embryo transfer programme. *Hum Reprod*. 1996; 11(8):1627–31.
  257. Козинец Г.И., Сарычева Т.Г., Луговская С.А., Дягилева О.А., Погорелов В.М., Проценко Д.Д. Гематологический атлас: настольное руководство врача-лаборанта. Москва: Практическая медицина; 2015. 192 С.
  258. Gardner D.K., Schoolcraft W.B. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1999; 11(3):307–11.
  259. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen - 5th ed. 2010. 287 p.
  260. Logunov D.Y., Dolzhikova I. V, Shcheblyakov D. V, Tukhvatulin A.I., Zubkova O. V, Dzharullaeva A.S., et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021; 397(10275):671–81.
  261. Bsoul E.A., Loomer P.M. COVID-19 vaccination experience among United States dental professionals and students: Safety, confidence, concerns, and side effects. Patel SKS, editor. *PLoS One*. 2022; 17(2):e0264323.
  262. Korang S.K., von Rohden E., Veroniki A.A., Ong G., Ngalamika O., Siddiqui F., et al. Vaccines to prevent COVID-19: A living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. Bonovas S, editor. *PLoS One*. 2022; 17(1):e0260733.
  263. Sorice M., Pittoni V., Griggi T., Losardo A., Leri O., Magno M.S., et al.



- Specificity of anti-phospholipid antibodies in infectious mononucleosis: a role for anti-cofactor protein antibodies. *Clin Exp Immunol.* 2000; 120(2):301–6.
264. Takenami I., de Oliveira C.C., Petrilli J.D., Machado A., Riley L.W., Arruda S. Serum antiphospholipid antibody levels as biomarkers for diagnosis of pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018; 22(9):1063–70.
265. Bessis S., Bertin D., Million M., Meddeb L., Drancourt M., Lagier J.-C., et al. Thromboses in tuberculosis are linked to antiphosphatidylethanolamine antibodies levels: A cross-sectional study. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2019; 15(100092):1–3.
266. Goodridge A., Zhang T., Miyata T., Lu S., Riley L.W. Antiphospholipid IgM antibody response in acute and chronic *Mycobacterium tuberculosis* mouse infection model. *Clin Respir J.* 2014; 8(2):137–44.
267. Santiago M.B., Stellin R., Gaburo Júnior N., Bueno C., Viana V.S., Cossermelli W., et al. Antiphospholipid antibodies in syphilis. *Brazilian J Med Biol Res.* 1990; 23(5):397–402.
268. Grayzel A., Solomon A., Aranow C., Diamond B. Antibodies elicited by pneumococcal antigens bear an anti-DNA--associated idiotype. *J Clin Invest.* 1991; 87(3):842–6.
269. el-Roiey A., Sela O., Isenberg D.A., Feldman R., Colaco B.C., Kennedy R.C., et al. The sera of patients with *Klebsiella* infections contain a common anti-DNA idiotype (16/6) Id and anti-polynucleotide activity. *Clin Exp Immunol.* 1987; 67(3):507–15.
270. Izui S., Zaldivar N.M., Scher I., Lambert P.H. Mechanism for induction of anti-DNA antibodies by bacterial lipopolysaccharides in mice. I. Anti-DNA induction by LPS without significant release of DNA in circulating blood. *J Immunol.* 1977; 119(6):2151–6.
271. Fournié G.J., Lambert P.H., Miescher P.A. Release of DNA in circulating

- blood and induction of anti-DNA Antibodies after Injection of bacterial lipopolysaccharides. *J Exp Med.* 1974; 140(5):1189–206.
272. Muratori P., Lenzi M., Muratori L., Granito A. Antinuclear antibodies in COVID 19. *Clin Transl Sci.* 2021; 14(5):1627–8.
273. Putterman C., Diamond B. Immunization with a Peptide Surrogate for Double-stranded DNA (dsDNA) Induces Autoantibody Production and Renal Immunoglobulin Deposition. *J Exp Med.* 1998; 188(1):29–38.
274. Topfer F., Gordon T., McCluskey J. Intra- and intermolecular spreading of autoimmunity involving the nuclear self-antigens La (SS-B) and Ro (SS-A). *Proc Natl Acad Sci.* 1995; 92(3):875–9.
275. Toplak N., Avčič T. Autoantibodies Induced by Vaccine. In: *Vaccines and Autoimmunity.* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc; 2015. p. 93–102.
276. Luo Z., Martin L., Kilby M., Liu H., Jin P., Stroncek D., et al. Influenza vaccine induces anti-nuclear and anti-double strand DNA IgG antibodies and their relates to levels of microbial translocation in antiretroviral-treated aviremic HIV-infected patients but not in healthy controls. *J Immunol.* 2016; :49–12.
277. Ursini F., Ruscitti P., Raimondo V., De Angelis R., Cacciapaglia F., Pigatto E., et al. Systemic syndromes of rheumatological interest with onset after COVID-19 vaccine administration: a report of 30 cases. *Clin Rheumatol.* 2022; 29:1–7.
278. Hori S., Nomura T., Sakaguchi S. Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor Foxp3. *Science (80- ).* 2003; 299(5609):1057–61.
279. Брындина И.Г., Исаева В.Л., Минаева Е.В. и др. Центральные нейрoхимические механизмы регуляции иммунной резистентности организма при хроническом эмоциональном стрессе. *Нейроиммунология.* 2003; 1(2):28.
280. Whiteside T.L., Herberman R.B. Role of human natural killer cells in health

- and disease. *Clin Diagnostic Lab Immunol.* 1994; 1(2):125–33.
281. Moulton V.R. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Front Immunol.* 2018; 9(2279):1–21.
282. Pennell L.M., Galligan C.L., Fish E.N. Sex affects immunity. *J Autoimmun.* 2012; 38(2–3):282–91.
283. Hill L., Jeganathan V., Chinnasamy P., Grimaldi C., Diamond B. Differential Roles of Estrogen Receptors  $\alpha$  and  $\beta$  in Control of B-Cell Maturation and Selection. *Mol Med.* 2011; 17(3–4):211–20.
284. Recalde G., Moreno-Sosa T., Yúdica F., Quintero C.A., Sánchez M.B., Jahn G.A., et al. Contribution of sex steroids and prolactin to the modulation of T and B cells during autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2018; 17(5):504–12.
285. Grimaldi C.M., Hill L., Xu X., Peeva E., Diamond B. Hormonal modulation of B cell development and repertoire selection. *Mol Immunol.* 2005; 42(7):811–20.
286. Chen Y., Xu Z., Wang P., Li X., Shuai Z., Ye D., et al. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology.* 2022; 165(4):386–401.
287. Radzikowska U., Ding M., Tan G., Zhakparov D., Peng Y., Wawrzyniak P., et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020; 75(11):2829–45.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

Приложение 1. Тепловая карта корреляций показателей иммунограммы и уровней АФА после вакцинации.

Показатели иммунограммы	Антитела											
	анти- 62-ГП- I IgM	анти- 62-ГП- I IgG	анти- КЛ IgM	анти- КЛ IgG	анти- ФС IgM	анти- ФС IgG	анти- АНV IgM	анти- АНV IgG	анти- ФЭ IgM	анти- ФЭ IgG	анти- ФС/Л T IgM	антиФ С/ЛТ IgG
CD3+, %	*-0,07	*0,01	*0,03	*0,00	*0,06	*-0,06	*-0,04	*0,10	*-0,12	*-0,08	*0,05	*0,11
CD3+, (абс)	*-0,06	*0,06	*0,10	*-0,15	*0,09	*0,03	*-0,08	*-0,01	*-0,06	*0,03	*0,14	*0,13
CD3+CD4+, %	*-0,14	*-0,06	*-0,07	*0,02	*-0,12	*-0,07	*0,07	*0,07	*0,02	*-0,04	*-0,01	*0,00
CD3+CD4+, (абс)	*-0,07	*0,03	*0,05	*-0,13	*0,01	*0,00	*-0,05	*0,01	*0,01	*0,02	*0,10	*0,10
CD3+CD8+, %	*0,05	*0,12	*0,03	*0,03	*0,07	*0,11	*-0,13	*0,02	*-0,08	*0,08	*0,07	*0,15
CD3+CD8+, (абс)	*0,04	*0,12	*0,13	*-0,08	*0,13	*0,15	*-0,11	*-0,03	*-0,05	*0,07	*0,15	*0,15
CD19+, %	*0,02	*-0,13	*-0,09	*-0,06	*0,07	*-0,01	*0,00	*-0,05	*0,05	*-0,10	*-0,08	*0,03
CD19+, (абс)	*0,03	*-0,04	*-0,02	*-0,12	*0,09	*0,05	*-0,04	*-0,02	*0,05	*-0,02	*-0,01	*0,09
CD3-CD56,16+, %	*0,02	*0,13	*0,03	*0,02	*-0,01	*0,05	*0,05	*-0,05	*0,09	*0,08	*0,01	** -0,21
CD3-CD56,16+, (абс)	*0,02	*0,13	*0,03	*-0,04	*0,03	*0,06	*0,00	*-0,04	*0,06	*0,11	*0,01	*-0,14
CD3+CD56,16+, %	*0,10	*0,14	*0,13	*0,14	*-0,02	*0,17	*-0,11	*0,06	*-0,01	*-0,01	*-0,12	*-0,16
CD3+CD56,16+, (абс)	*0,11	*0,14	*0,16	*0,14	*0,05	**0,23	*-0,10	*0,11	*0,00	*0,00	*-0,08	*-0,14
CD19+CD5+, %	*-0,02	*0,03	*-0,01	*0,07	*0,03	*0,07	*0,09	*0,01	*0,00	*-0,04	*0,02	*0,03
CD19+CD5+, (абс)	*-0,02	*0,05	*0,01	*0,02	*0,04	*0,09	*0,07	*0,01	*-0,01	*0,00	*0,07	*0,06
CD56+, %	*0,11	*0,11	*0,09	*0,01	*-0,04	*0,07	*0,00	*-0,08	*0,07	*0,11	0,00	*-0,09
CD56+, (абс)	*0,08	*0,12	*0,11	*-0,06	*-0,02	*0,09	*-0,03	*-0,11	*0,04	*0,09	0,04	*-0,04
CD3+CD25+, %	*0,17	*-0,05	*0,10	*0,16	*-0,04	**0,20	*0,02	*0,02	*0,11	*0,02	*-0,12	*-0,14
CD3+CD25+, (абс)	*0,17	*0,01	*0,16	*0,10	*-0,02	**0,24	*-0,05	*0,05	*0,10	*0,05	*-0,08	*-0,08
CD3+CD56+, %	*0,09	*0,10	*0,10	*0,09	*0,01	*0,11	*-0,10	*0,10	*0,00	*0,04	*-0,09	*-0,03
CD3+CD56+, (абс)	*0,09	*0,11	*0,13	*0,06	*0,02	*0,14	*-0,11	*0,11	*0,00	*0,05	*-0,04	*0,00
CD25+, %	*0,16	*-0,04	*0,09	*0,14	*-0,04	*0,18	*-0,01	*-0,03	*0,08	*0,02	*-0,09	*-0,07
CD25+, (абс)	*0,16	*0,02	*0,14	*0,10	*-0,02	**0,23	*-0,06	*0,00	*0,06	*0,06	*-0,04	*0,00

Примечание: \*p>0,05; \*\*p<0,05

Приложение 2. Тепловая карта корреляций показателей иммунограммы и уровней аутоантител другой специфичности после вакцинации.

Показатели иммунограммы	Антитела														
	анти-ТПО	анти-рТТГ	анти-ТТ	АНА	анти-Ro/SS-A	анти-La/SS-B	анти-дсДН К	анти-RNP-70	анти-ZP	анти-ТБ	анти-ОВ	анти-ФСГ IgM	анти-ФСГ IgG	анти-ПП IgM	анти-ПП IgG
CD3+, %	** -0,20	*-0,07	*-0,02	*-0,07	*-0,16	*-0,09	** -0,23	*-0,02	*-0,04	*-0,04	*-0,04	*-0,02	*-0,05	*-0,06	*-0,03
CD3+, (abc)	*-0,03	*-0,02	*-0,04	*0,05	*0,00	*0,06	*-0,07	*0,05	*-0,04	*-0,12	*0,02	*0,09	*0,10	*-0,04	*-0,01
CD3+CD4+, %	*-0,16	*0,00	*-0,14	** -0,22	** -0,23	*-0,15	*-0,08	*-0,16	*0,07	*0,12	*-0,09	*-0,03	*-0,16	*-0,04	*-0,11
CD3+CD4+, (abc)	*-0,01	*0,04	*-0,11	*-0,04	*-0,07	*0,01	*-0,04	*-0,02	*0,00	*-0,04	*-0,02	*0,06	*0,01	*-0,06	*-0,08
CD3+CD8+, %	*-0,01	*-0,04	*0,11	*0,14	*0,01	*0,07	*-0,08	*0,11	*-0,13	*-0,18	*0,09	*0,01	*0,15	*0,00	*0,15
CD3+CD8+, (abc)	*0,03	*0,01	*0,05	*0,18	*0,08	*0,13	*-0,03	*0,13	*-0,09	*-0,18	*0,08	*0,11	*0,17	*0,00	*0,09
CD19+, %	**0,21	*0,06	*-0,10	*0,17	*0,08	*0,11	*-0,12	*0,04	*-0,11	*0,04	*-0,10	*-0,04	*-0,03	*-0,08	*0,01
CD19+, (abc)	**0,23	*0,07	*-0,07	**0,22	*0,11	*0,15	*-0,11	*0,08	*-0,13	*-0,06	*-0,04	*0,05	*0,06	*-0,06	*-0,02
CD3-CD56,16+, %	*0,07	*0,00	*0,13	*-0,08	*0,09	*0,03	**0,35	*0,01	*0,12	*-0,04	*0,04	*0,13	*0,06	*0,05	*-0,01
CD3-CD56,16+, (abc)	*0,08	*-0,03	*0,10	*-0,03	*0,12	*0,06	**0,32	*0,03	*0,11	*-0,05	*0,08	*0,15	*0,13	*0,02	*0,01
CD3+CD56,16+, %	*-0,05	*-0,03	*0,09	*-0,03	*0,08	*-0,05	*-0,09	*0,00	*0,00	*-0,04	*0,12	*-0,04	*0,04	*0,04	*0,17
CD3+CD56,16+, (abc)	*-0,02	*-0,03	*0,05	*-0,04	*0,05	*-0,06	*-0,05	*-0,02	*0,05	*-0,02	*0,18	*0,01	*0,10	*0,04	*0,17
CD19+CD5+, %	*0,16	*0,17	*0,01	*0,03	*0,07	*0,00	*-0,02	*0,01	*-0,10	*-0,04	*-0,02	*0,01	*0,04	*-0,07	*-0,01
CD19+CD5+, (abc)	*0,18	*0,16	*0,00	*0,06	*0,08	*0,03	*-0,03	*0,03	*-0,11	*-0,08	*0,01	*0,06	*0,09	*-0,06	*-0,02
CD56+, %	*0,00	*-0,04	*0,08	*-0,01	*0,12	*0,03	**0,22	*-0,04	*0,10	*-0,03	*0,09	*0,00	*0,04	*0,10	*0,03
CD56+, (abc)	*0,03	*-0,02	*0,05	*0,03	*0,15	*0,07	**0,23	*0,01	*0,08	*-0,05	*0,06	*0,02	*0,06	*0,04	*-0,01
CD3+CD25+, %	*-0,09	*0,10	*-0,02	*-0,09	*-0,05	*-0,03	*-0,11	*-0,05	*0,15	*0,15	*0,11	*0,04	*-0,17	*0,15	*0,06
CD3+CD25+, (abc)	*-0,02	*0,10	*-0,04	*-0,03	*-0,01	*0,00	*-0,14	*-0,04	*0,12	*0,14	*0,05	*0,05	*-0,13	*0,13	*0,06
CD3+CD56+, %	*-0,11	-0,01	*0,08	*-0,05	*0,08	*-0,11	*-0,06	*-0,03	*0,10	*0,00	**0,19	*-0,04	*0,03	*0,01	*0,09
CD3+CD56+, (abc)	*-0,05	*0,01	*0,07	*-0,01	*0,09	*-0,08	*-0,02	*-0,01	*0,10	*-0,04	**0,19	*-0,01	*0,06	*-0,01	*0,07
CD25+, %	*-0,09	*0,02	*-0,01	*-0,03	*-0,01	*0,04	*-0,08	*-0,03	*0,06	*0,09	*0,04	*-0,02	*-0,11	*0,09	*0,14
CD25+, (abc)	*-0,02	*0,03	*-0,02	*0,02	*0,01	*0,07	*-0,10	*-0,02	*0,04	*-0,01	*0,08	*-0,01	*-0,07	*0,06	*0,13

Примечание: \*p>0,05; \*\*p<0,05